

Kongenitale und erworbene Refluxnephropathie
bei Kindern mit primärem vesiko-uretero-renalen
Reflux (VUR)

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Catharina Martha Schütze
geboren am 12.03.1983 in Berlin-Kaulsdorf

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Joachim Misselwitz, Jena
2. Prof. Dr. med. Felicitas Eckoldt, Jena
3. PD Dr. med. Ludwig Patzer, Halle

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07. Dezember 2009

Abkürzungsverzeichnis

AP	anterior-posterior
CI	Konfidenzintervall
DMSA-Szintigrafie	^{99m} Tc-Technetium-dimercaptosuccinic acid Szintigrafie
E.coli	Escherischia coli
EANM	European Association of Nuclear Medicine
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HWI	Harnwegsinfektion
HTS	Harntransportstörung
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
LAO	links-anterior schräg
LPO	links-posterior schräg
M : F	Male to Female (Jungen : Mädchen)
MAG3- Szintigrafie	^{99m} Tc-Technetium-Mercaptoalanin-3-Glycin Diurese-Szintigrafie
MCU	Miktionscystourethrografie
MCS	Miktionscystosonografie
MRD	Mark-Rinden-Differenzierung
NaCl	Natriumchlorid
NBKS	Nierenbecken Kelchsystem
OR	Odds Ratio
PA	posterior-anterior
Pat.	Patient
PN	Pyelonephritis
RAO	rechts-anterior schräg
RE	Refluxeinheiten
RNP	Refluxnephropathie
RPO	rechts-posterior schräg
RAO	rechts-anterior schräg
US	Ultraschall
VUR	vesiko-ureterorenal Reflux
VW	Vorhersagewert

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	2
INHALTSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Der vesiko-uretero-renale Reflux	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Geschichte.....	8
1.1.3 Epidemiologie.....	9
1.1.4 Embryologie.....	10
1.1.5 Pathogenese	11
1.1.6 Spontanverlauf.....	12
1.1.7 Refluxnephropathie	13
1.1.7.1 Konnatale Refluxnephropathie.....	13
1.1.7.2 Erworbene Refluxnephropathie	14
1.1.8 Folgen der Refluxnephropathie.....	15
1.1.9 Diagnostik des VUR.....	17
1.1.9.1 Primäre Refluxprüfung.....	17
1.1.9.2 Primäre Diagnostik der Nierenschäden	18
1.1.10 Therapie.....	18
1.1.10.1 Konservative Therapie	19
1.1.10.2 Operationen	19
1.2 Die Harnwegsinfektion	21
1.2.1 Definition	21
1.2.2 Diagnostik der Harnwegsinfektion	23
1.2.3 Therapie der Harnwegsinfektion.....	24
1.2.4 Prophylaxe der Harnwegsinfektion	25
1.3 Zielstellung	25
2 PATIENTEN UND METHODEN.....	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Erfasste Daten	27

2.3 Diagnose der Harnwegsinfektion	28
2.4 Gruppenaufteilung	29
2.5 Untersuchungsmethoden	29
2.5.1 Sonografie.....	29
2.5.2 Radiologische Miktionscystourethrografie und Miktionscysto-sonografie.....	31
2.5.2.1 Miktionscystourethrografie	33
2.5.2.2 Miktionscystosonografie	33
2.5.2.3 Einteilung des Refluxes	34
2.5.3 ^{99m} Techne- tium-dimercaptosuccinic acid Szintigrafie.....	35
2.5.4 ^{99m} Techne- tium-Mercaptoalanin-3-Glycin Diurese-Szintigrafie	36
2.6 Therapie des primären VUR	37
2.7 Statistische Methoden	39
3 ERGEBNISSE.....	41
3.1 Charakterisierung der Patienten.....	41
3.2 Refluxgrade	42
3.2.1 Befunde aller Patienten	42
3.2.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI.....	44
3.3 Therapie	45
3.4 Sonografie.....	46
3.4.1 Befunde aller Patienten	46
3.4.2 Korrelation mit dem Schweregrad des Refluxes	47
3.5 Szintigrafie.....	48
3.5.1 Befunde aller Patienten	48
3.5.1.1 Nierennarben	48
3.5.1.2 Seitengetrennte Nierenfunktion	50
3.5.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI.....	52
3.5.2.1 Nierennarben	52
3.5.2.2 Seitengetrennte Nierenfunktion	55
3.5.3 Patienten mit Harnwegsinfektion ohne hypoplastische Nieren	56
3.5.4 Korrelation der Nierenschäden mit dem Alter zur Diagnose.....	59
3.6.5 Vergleich der Sonografie-Befunde mit den Szintigrafie-Befunden.....	61
3.6 Glomeruläre Filtrationsrate	61
3.6.1 Befunde aller Patienten	61
3.6.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI.....	63

3.7 Multivariate Analysen.....	65
3.7.1 Refluxgrad	65
3.7.2 Parenchymschäden	65
3.8 Verlaufsbeobachtungen.....	66
3.8.1 Sonografie.....	66
3.8.2 Spontane Rückbildung des vesiko-uretero-renalen Refluxes	67
3.8.3 Szintigrafie.....	70
3.8.3.1 Nierennarben	70
3.8.3.2 Seitengetrennte Nierenfunktion	72
3.8.4 Glomeruläre Filtrationsrate.....	73
4 DISKUSSION.....	74
4.1 Diagnostik des VUR.....	74
4.2 Charakterisierung der Patienten.....	75
4.3 Schweregrad und Lateralität der Refluxe	77
4.4 Parenchymschäden	80
4.4.1 Nierennarben	80
4.4.3 Seitengetrennte Nierenfunktion	85
4.4.4 Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose.....	85
4.5 Verlauf	87
4.5.1 Maturation	87
4.5.2 Durchbruchinfektionen.....	90
4.5.1 Nierenschäden	90
4.5.4 Sonografische Darstellung der Parenchymschäden.....	92
4.5.5 Glomeruläre Filtrationsrate und chronische Niereninsuffizienz.....	93
4.6 Kritische Einschätzung dieser Studie.....	95
4.7 Schlussfolgerung	95
5 LITERATURVERZEICHNIS	97
DANKSAGUNG.....	116

Zusammenfassung

Hintergrund: Der vesiko-uretero-renale Reflux (VUR) ist eine der häufigsten Erkrankungen des harnableitenden Systems und eine wichtige Ursache für die Entstehung des chronischen Nierenversagens bei Kindern und Jugendlichen. Die Prognose des primären VUR wird hauptsächlich durch die Entwicklung einer irreversiblen Nierenparenchymschädigung (Refluxnephropathie (RNP)) bestimmt. Diese entsteht entweder nach Harnwegsinfektionen (HWI) oder liegt bereits kongenital als Hypo- oder Dysplasie vor.

Fragestellung: In dieser retrospektiven Studie sollte untersucht werden, wie primäre Refluxes, bei denen bis zum Zeitpunkt der Diagnose noch keine HWI aufgetreten war, hinsichtlich Geschlecht, Refluxgrad und Lateralität des Refluxes charakterisiert sind, mit welcher Häufigkeit und welchem Schweregrad Nierenparenchymschäden auftreten und welche Rolle die kongenitale RNP für die Prognose der Refluxkrankheit spielt. Dazu wurden die Daten von Kindern mit primärem Reflux ohne eine HWI in der Anamnese mit den Daten von Kindern verglichen, bei denen erst nach dem Auftreten einer HWI ein VUR diagnostiziert wurde.

Patienten: Es konnten 177 Patienten in die Studie aufgenommen werden, die zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.2005 an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller Universität Jena mit einem primärem VUR diagnostiziert wurden. Ausgeschlossen wurden Kinder mit sekundärem Reflux, Doppelnieren, Obstruktionen und anderen Fehlbildungen.

Methoden: Bei allen Kindern wurden bei Diagnose und zumeist auch im Verlauf Nierensonografien durchgeführt. Die Erfassung der Parenchymschäden erfolgte mittels ^{99m}Tc-Technetium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) Szintigrafie der Nieren. Die Schweregrade wurden nach dem Score von Piepsz (0 bis 4b) angegeben. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach Schwartz berechnet. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 4,1 Jahre (1 Monat bis 10,7 Jahre).

Ergebnisse: Bei 44 Patienten wurde die Diagnose eines primären VUR ohne einen Hinweis auf eine HWI in der Anamnese gestellt, während 133 Kinder nach dem Auftreten einer HWI diagnostiziert wurden. In der ersten Gruppe waren signifikant mehr ($p=0,002$) Jungen betroffen ($w=23$, $m=21$) als in der zweiten Gruppe ($w=104$, $m=29$). Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Kinder im Median 1,4 Jahre alt (1 Tag bis 17,1 Jahre). Kinder ohne HWI waren signifikant ($p=0.001$) jünger als Kinder mit HWI (5,5 vs. 18,1 Monaten).

In der Gruppe der Kinder ohne HWI traten 57 % der Refluxes bilateral auf, während bei Kindern mit HWI der unilaterale Reflux mit 56 % überwog. Zudem traten bei Patienten ohne HWI häufiger ($p=0,05$) hochgradige Refluxes auf (Grad I + II: 30 %, Grad III - V: 70 %) als bei Kinder mit HWI (Grad I + II: 47 %, Grad III - V: 53 %).

In beiden Patientengruppen wurde in 41 % der Refluxeinheiten (RE) eine RNP gefunden. Diese war bei Kindern ohne HWI in 82 % schwergradig (Score 3-4b), bei Kindern mit HWI dagegen nur in 67 % der Fälle. Bei Kindern ohne HWI konnte keine Korrelation der Schwere der Nierenschäden mit dem Refluxgrad gefunden werden, bei Kindern mit HWI war ein deutlicher Trend in diese Richtung erkennbar ($p=0,07$). Eine seitengetrennte Nierenfunktion (Uptake) kleiner 45 % zeigten 56 % der Kinder ohne HWI und nur 41 % der Kinder mit HWI. Auch der Median des Uptakes war bei Kindern ohne HWI mit 43 % vs. 47 % signifikant geringer ($p=0,01$).

In der Verlaufsbeobachtung fand sich in der Gruppe der Kinder ohne HWI in keinem Fall eine Verschlechterung im Score nach Piepsz, bei Kindern mit HWI dagegen in 28 % der RE. Die Partialfunktion der Nieren zeigte im Verlauf keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die GFR lag bei beiden Patientengruppen im Median im Normbereich. Der niedrigste Wert betrug in der Gruppe ohne HWI $64 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$, bei Kindern mit HWI $50 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Im Verlauf zeigten 25 % der Kinder ohne HWI eine Verschlechterung, 46 % eine Verbesserung der Nierenfunktion um mehr als $10 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$. Bei Kindern mit HWI betrugen die Anteile 18 % bzw. 34 %.

79 % der Patienten wurden konservativ behandelt. Die spontane Rückbildungsrate zeigte sich abhängig vom Schweregrad des VUR ($p=0,03$). Nach 5 Jahren lagen die Rückbildungsraten für Grad I bis V bei 100 %, 85 %, 83 %, 70 % und 67 %, wobei sich bilaterale Refluxen langsamer ($p=0,01$) zurückbildeten. Die mediane Rückbildungsdauer von Kindern ohne HWI in der Anamnese war mit 2,9 Jahren langsamer ($p=0,007$) als bei Kindern mit HWI (2,1 Jahre). In der multivariaten Analyse der Daten aller Patienten erwiesen sich nur das männliche Geschlecht, der unilaterale Reflux und das rezidivierende Auftreten von HWI in der Anamnese als unabhängige Einflussgrößen auf den Parenchymschaden.

Schlussfolgerung: Bei Kindern mit VUR wird häufig eine irreversible Parenchymschädigung (RNP) gefunden. Dabei ist die kongenitale RNP mindestens genauso häufig wie eine nach HWI erworbene RNP. Die kongenitalen Schäden sind jedoch schwergradiger und betreffen vorwiegend Kinder im Säuglingsalter mit hochgradigen, oft bilateralen Refluxen. Obwohl Mädchen und Jungen gleich häufig einen neonatalen hochgradigen Reflux und eine RNP aufweisen, zeigen Jungen schwergradige Parenchymschäden. Zur genauen Beurteilung der Langzeitprognose ist die Beobachtungsdauer der hier vorgelegten Studie zu kurz. Die spontane Rückbildungsrate ist gut (circa 50 % nach 3 Jahren), jedoch bei Refluxen, die ohne vorherige HWI diagnostiziert werden, schlechter als bei Kindern mit HWI in der Anamnese. In zukünftigen Therapiestudien bei Kindern mit HWI und VUR muss das Vorliegen potenzieller kongenitaler RNP unbedingt berücksichtigt werden.

1 EINLEITUNG

1.1 Der vesiko-uretero-renale Reflux

1.1.1 Definition

Unter einem vesiko-uretero-renalen Reflux (VUR) versteht man den unphysiologischen retrograden Urinfluss aus der Harnblase in den Ureter oder auch bis in das Nierenbecken und Kelchsystem. Er kann bis in das Nierenparenchym hineinreichen und wird dann als intrarenaler Reflux bezeichnet.

Man unterscheidet den primären von dem sekundären Reflux. Der sekundäre Reflux tritt aufgrund einer funktionellen, z.B. neurogene Blase oder anatomischen Obstruktion distal der Harnblase, z.B. Urethralklappen oder Meatusstenose, auf. Liegt keine dieser Grunderkrankungen vor, spricht man von einem primären Reflux, der eine kongenitale Anomalie des uretero-vesicalen Übergangs darstellt (Arant 2001).

1.1.2 Geschichte

Der VUR wurde bereits im Mittelalter von Galen und Leonardo da Vinci beschrieben (Lines 1982). Experimentell konnte er im Jahr 1883 von Semblino dargestellt werden (Kramer 1992). Pozzi war 1893 dann der Erste, der den Reflux am Menschen beobachtete, als er nach einer durchgeführten Nephrektomie Urin aus dem abgetrennten Ende des distalen Ureters fließen sah. Bereits 1898 stellten Young und Wesson fest, dass Patienten mit einem normalen vesico-ureteralen Übergang keinen VUR entwickeln und bereiteten so den Weg für Sampson (1903). Dieser beschrieb fünf Jahre später den ventilartigen Mechanismus am vesico-ureteralen Übergang erstmals und brachte den inkompetenten Refluxverschluss mit aufsteigenden renalen Infektionen in Verbindung. 50 Jahre später zeigte dann Hutch in seinen Studien einen Zusammenhang zwischen Reflux und chronischer Pyelonephritis (PN) beim Menschen auf. Diese Studien markierten den Ausgangspunkt für den umfassenden Einsatz der Miktionscystourethrografie (MCU) zur Beurteilung von ungeklärten Hydronephrosen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen (HWI) im Kindesalter (Hutch 1952). Auch Hodson (1959) trug dazu mit bei. Er konnte zeigen, dass ein VUR häufiger bei Kindern mit HWI gefunden wird und hier ein Zusammenhang mit der renalen Narbenbildung besteht.

1.1.3 Epidemiologie

Der VUR stellt eine der häufigsten Erkrankungen des harnableitenden Systems dar. In der Gesamtbevölkerung liegt die Inzidenz zwischen 0,5 % (International Reflux Study Committee 1981, Ransley und Risdon 1978) und 2 % (Iannaccone und Panzironi 1955, Lich et al. 1964, McGovern et al. 1960). Sie ist abhängig vom Zeitpunkt des Screenings, da der VUR oft mit zunehmendem Alter verschwindet. Er stellt damit vor allem eine Erkrankung der ersten Lebensjahre dar (Belman 1995).

Zumeist wird der VUR nachfolgend auf eine Harnwegsinfektion diagnostiziert (Greenfield et al. 1997). Kinder mit einer HWI zeigen in 20 - 40 % der Fälle einen VUR (Cleper et al. 2004, Jacobson et al. 1999, Jakobsson et al. 1992, Wennerstrom et al. 1998). Das Verhältnis von Mädchen zu Jungen liegt hier bei 4 : 1. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass Mädchen vermehrt einer VUR-Diagnostik zugeführt werden, da sie nach dem ersten Lebensjahre eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, eine Harnwegsinfektion zu entwickeln (Hansson et al. 1997).

Bei asymptomatischen Neugeborenen, die eine Dilatation des Harntraktes im Ultraschall aufweisen, liegt in 10 - 20 % der Fälle ein VUR vor (Arena et al. 2001, Farhat et al. 2000, Jaswon et al. 1999, Zerlin et al. 1993). Auch im Falle eines normalen Ultraschallbefundes kann ein Reflux vorliegen (Farhat et al. 2000).

Bei diesen zumeist pränatal auffällig gewordenen Kindern mit VUR handelt es sich in 77 - 91 % der Fälle um Jungen (Anderson und Rickwood 1991, Arena et al. 2001, Burge et al. 1992, Elder 1992, Elder et al. 1997, Farhat et al. 2000, Gordon et al. 1990, Steele und De Maria 1992). Zudem überwiegt mit 55 - 82 % der bilaterale Reflux (Anderson und Rickwood 1991, Arena et al. 2001, Assael et al. 1998, Scott 1993, Steele et al. 1989) und es werden vorwiegend hochgradige Refluxes gefunden (Anderson und Rickwood 1991, Arena et al. 2001, Elder 1992, Steele et al. 1989).

Werden asymptomatische Geschwisterkinder von Patienten mit Reflux untersucht, zeigt sich in 27 - 51 % ein VUR (Aggarwal und Verrier Jones 1989, Connolly et al. 1997, Hollowell und Greenfield 2002, Kenda et al. 1991, Parekh et al. 2002, Wan et al. 1996). Bei Kindern von erkrankten Eltern beträgt die Wahrscheinlichkeit sogar 66 % (Noe 1992). Dabei zeigen sich keine Unterschiede in der Geschlechtsverteilung (Eccles et al. 1996).

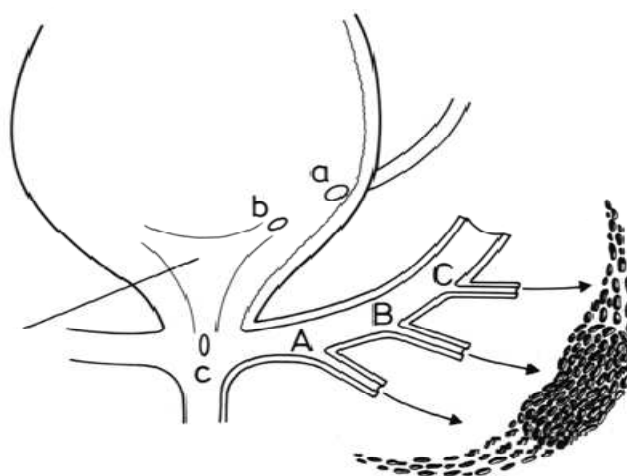
Diese familiäre Häufung weist auf eine genetische Prädisposition für den primären VUR hin. Diskutiert wird ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus (Chapman et al. 1985), ein

autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz oder auch ein polygener Erbgang (de Vargas et al. 1978). Allerdings wurde bisher kein spezifischer Genlocus gefunden (Devriendt et al. 1998, Jacobson et al. 1999). Bei Patienten mit Nierenversagen als Folge einer Refluxnephropatie wurden gehäuft die Genotypen HLA A9 - B12 und HLA A2 - B88 nachgewiesen (Bailey 1981, Torres et al. 1980a).

1.1.4 Embryologie

In der 4. Schwangerschaftswoche sprosst aus dem unteren Bereich des Wolff-Ganges dorsal die Ureterknospe aus. Diese wächst in das metanephrogene Blastem vor und induziert dort die Entwicklung und Differenzierung des terminalen Nierengewebes. Während der Sprossung der Ureterknospe, wird der distale Anteil des Wolff-Ganges und somit auch der in ihn mündende Ureter zunehmend in den Urogenitalsinus absorbiert. Die beiden Gänge trennen sich nach der Verbindung mit dem Sinus. Die Mündung des Wolff-Ganges wandert nach mediokaudal und die Uretermündung nach kranio-lateral. In der 12. Schwangerschaftswoche haben beide Gänge ihre endgültige Position erreicht. In der Folge oblitert der Wolff-Gang beim Mädchen, beim Jungen wird er zum Ductus deferens (Beetz und Stein 2007).

Das Ureterostium liegt bei normaler Entwicklung in der lateralen Spitze des Trigonum vesicae. Entspringt die Ureterknospe aber zu weit kaudal, kommt es in Bezug auf das Trigonum vesicae zu einer Lateralisierung der Uretermündung und zu einer Verkürzung des intramuralen Verlaufes (Abb. 1). Dies stellt eine Prädisposition für die Entstehung eines VUR dar ("Bud-Theorie" nach Mackie et al. 1975).



- A: Kaudal ektopy Ureterknospe führt zu einer Lateralisation der Ostiumanlage (a) und zu einem VUR.
- B: orthotope Ureterknospe und Ostiumlage (b).
- C: Kaudale Ureterknospe führt zu einem ektopem Ureterostium (c).
- In A und C kommt es zur Verbindung der Ureterknospe mit weniger differenziertem metanephrogenem Gewebe

Abb. 1: „Bud-Theorie“ nach Mackie et al. (1975): Der Ursprung der Ureterknospe aus dem Wolff-Gang bestimmt die Lage des Ureterostiums und den Ort des Kontaktes mit dem metanephrogenem Gewebe (aus Beetz et al. 1998).

1.1.5 Pathogenese

Im gesunden Menschen wird ein suffizienter Refluxschutz durch einen aktiven und einen passiven Verschlussmechanismus gewährleistet. Die passive Komponente bildet der submuköse Verlauf des Harnleiters, dessen Effektivität von mehreren Aspekten abhängt.

Zum einen ist das Verhältnis zwischen der submukösen Tunnellänge und dem Ureterdurchmesser entscheidend (Abb. 2). Idealerweise beträgt dieses 5 : 1, im refluxiven Ureter liegt es bei 1,4 : 1 (Paquin 1959). Des Weiteren ist für eine normale Ventilfunktion der schräge Verlauf des einmündenden Uretersegmentes notwendig (Beetz und Stein 2007). Kommt es zu einer intravesikalen Drucksteigerung, wie sie bei der Blasenfüllung oder der Miktion auftritt, stellt die tiefe trigonale Muskulatur zusätzlich ein Widerlager dar, gegen das der Harnleiter gepresst wird.

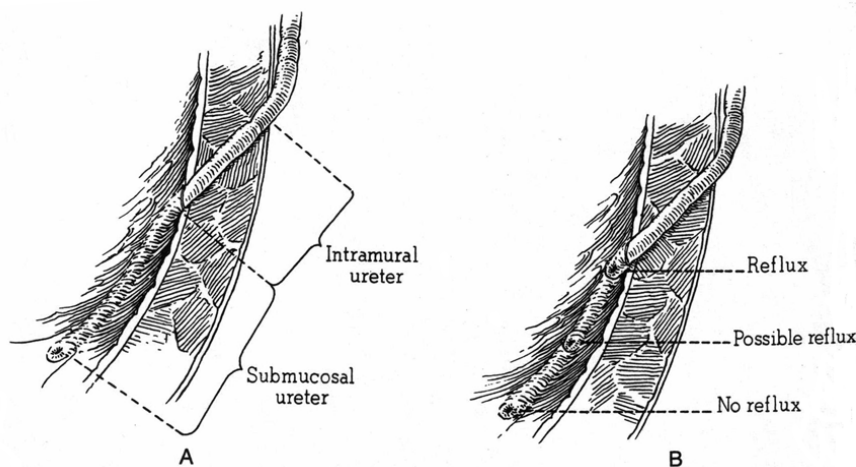


Abb. 2: A: Normaler uretero-vesikaler Übergang. B: refluxiver uretero-vesikaler Übergang mit verkürztem submukösen Verlauf des Harnleiters (aus Politano 1975)

Die aktive Komponente des Refluxschutzes bilden die Muskelfasern des Ureters und des Trigonums vesicae.

Der extravesikale Ureter besteht aus drei Muskelschichten

- einer inneren,
- einer äußeren längsverlaufenden sowie
- einer mittleren ringförmigen Schicht.

Die mittlere Muskelschicht geht in den oberen Teil der Blasenwand über und formt so einen Teil der Waldeyerschen Scheide. Die längsverlaufenden Muskelanteile verlaufen distal der Uretermündung weiter in das Trigonum vesicae und verflechten sich dort mit den Fasern des kontralateralen Ureters.

Nimmt die Blasenfüllung zu, werden die Fasern des Trigonums vesicae und somit auch der intramurale Teil des Ureters gestreckt und reduzieren so den Querschnitt des Harnleiterostiums und des distalen Ureters.

Der refluxive Ureter zeigt in seinem Aufbau einen erhöhten Anteil von Fibrosierung und Minderung muskulärer Anteile, so dass sich das normale Verhältnis von dreimal soviel Muskulatur wie Bindegewebe im refluxiven Ureter umgekehrt darstellt (Oswald et al. 2003).

Des Weiteren ist für den funktionellen Antirefluxmechanismus die Form des Ureterostiums wichtig. Physiologisch stellt sich das Ostium schlitzförmig dar. Bei pathologisch auftretenden Formen wird zwischen dem Stadion-, Hufeisen- und Golflochostium unterschieden (Lyon et al. 1969). Der Grad der medullären und kortikalen Dysplasie der Nieren korreliert meist mit dem Grad an distaler Dystopie und Dysplasie der Harnletermündung und der Ostienkonfiguration von der Hufeisen- bis zur Golflochform (Hohenfellner und Riedmiller 1986).

1.1.6 Spontanverlauf

Durch das Längenwachstum des Kindes verändern sich die anatomischen Verhältnisse des vesiko-ureteralen Übergangs. Der submuköse Tunnel verlängert sich und führt somit zu einer Verbesserung des Verhältnisses zwischen der Länge des submukösen Tunnels und dem Durchmesser des Ureters (King et al. 1974, Lenaghan et al. 1976). Außerdem kommt es bis zu einem Alter von 10 Jahren zum Kapazitätsgewinn und zur Reifung der Harnblase. Dadurch kann sich der Reflux verbessern oder sogar komplett ausheilen (Stephens und Lenaghan 1962).

Nach 1 bis 3,3 Jahren tritt bei 27 - 75 % der betroffenen Nieren eine solche Maturation ein (Burge et al. 1992, Gordon et al. 1990, Kakizaki et al. 1998, Steele et al. 1989, Zerlin et al. 1993). Die Heilungswahrscheinlichkeit nimmt mit zunehmendem Schweregrad des Refluxes ab (Edwards et al. 1977). Liegt ein bilateraler Reflux vor, ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Reflux spontan zurückbildet, im Vergleich zu unilateral auftretenden Refluxen geringer (Lenaghan et al. 1976, Tamminen-Mobius et al. 1992). Dies gilt auch für Kinder mit schweren Nierenschädigungen (Edwards et al. 1977, Godley et al. 2001, Yeung et al. 1997) oder Doppelanlagen (Wennerstrom et al. 1998).

Als weitere entscheidende Einflussgröße auf die Dauer der Rückbildung wurde vor allem in den letzten Jahren die Blasendysfunktion hervorgehoben. Betroffene Kinder haben eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Persistenz des Refluxes (van Gool et al. 1992, Yeung et al. 2006).

Hinsichtlich der Abhängigkeit der Refluxrückbildung vom Geschlecht oder dem Alter des Patienten zum Diagnosezeitpunkt gibt es bislang keine einheitliche Studienlage. Während Wennerstrom et al. (1998) von einer schnelleren Rückbildung bei Mädchen berichteten, zeigten Goldraich und Goldraich (1992) eine schnellere Rückbildung bei Jungen. In anderen Studien konnte dagegen keine Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden (Greenfield et al. 1997, Herndon et al. 1999, McLorie et al. 1990, Silva et al. 2006b, Yeung et al. 1997).

1.1.7 Refluxnephropathie

Zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen 30 - 54 % der Kinder mit vesico-uretero-renalem Reflux radiologisch sichtbare Parenchymdefekte (Bailey 1992, Jansen und Scholtmeijer 1990, Lenaghan et al. 1976, Olbing et al. 1992, Olbing et al. 2000, Polito et al. 2000, Smellie et al. 2001a). Diese können die Form von umschriebenen Einziehungen der Nierenaußenkontur mit Verplumpungen der zugehörigen Kelche zeigen oder die gesamte Niere betreffen (Scott und Stansfeld 1968, Smellie et al. 1975, Smellie und Normand 1975). Beide Veränderungen fasst man unter dem Begriff der Refluxnephropathie (RNP) zusammen (Beetz und Stein 2007, Shah et al. 1978, Smellie et al. 1981). Der Ausmaß dieser Schädigung korreliert zumeist mit dem Schweregrad des Refluxes (Beetz und Stein 2007).

Zwei Arten von RNP werden unterschieden:

- die konnatale RNP mit pränataler Entstehung und
- die im Rahmen von Infektionen der Harnwege erworbene RNP.

1.1.7.1 Konnatale Refluxnephropathie

Die konnatale RNP betrifft 20 - 40 % der Kinder, die mit einem VUR diagnostiziert werden, ohne zuvor eine Harnwegsinfektion durchgemacht zu haben. Meist sind es Jungen mit einem bilateralen, hochgradigen VUR.

Die Ätiologie dieser Nierenschädigung ist noch nicht genau geklärt. Die derzeit etablierteste Erklärung stellt die „Bud-Theorie“ nach Mackie et al. (1975) dar (siehe auch 1.1.4 und Abb.1).

Die ektop aus dem Wolff-Gang entspringende Ureterknospe verbindet sich mit weniger differenzierten Arealen des metanephrogenen Blastems, welches nur im Zentrum eine strukturelle Vollwertigkeit besitzt. Dadurch kommt es zur Induktion von hypoplastischem (verminderte Nephronenzahl) oder dysplastischem (gestörte Differenzierung) Gewebe. Es zeigt sich eine verminderte Anzahl von Markpyramiden und deren Verkleinerung, welche dann auch zu einer verminderten Parenchyminduktion führt, dem sogenannten „nephrogenic arrest“. Durch histologische Nachweise von primitiven Tubuli und metaplastischem Knorpel in solchen refluxiven Nieren, konnte diese Annahme gestützt werden (Becu et al. 1988, Hinchliffe et al. 1992, Laberke 1987). Sonografisch und radiologisch stellt sich dies vor allem durch eine insgesamt verminderte Nierensubstanz und eine unregelmäßig verkleinerte Nierenform dar.

Eine weitere ätiologische Möglichkeit, mit der vor allem die Dominanz der Jungen in dieser Patientengruppe erklärt werden kann, ist die pränatale Nierenschädigung durch eine passagere hyperkontraktile Blase oder subvesikale Obstruktion beim Jungen (Avni und Schulman 1996). Hierbei kommt es zu einem starken Anstieg des Blasendrucks. Die Weiterleitung des Drucks durch den Reflux in die Niere übt einen „Wasserhammereffekt“ aus (siehe 1.1.7.2).

1.1.7.2 Erworbene Refluxnephropathie

Bei der erworbenen RNP kommt es im Rahmen einer Pyelonephritis zur Entstehung von Nierennarben. Der VUR begünstigt dabei die Keimaszenz in das Nierenbecken. Dort befinden sich bei 65 % aller Kinder refluxive Nierenpapillen, vor allem am oberen, aber auch am unteren Nierenpol (Ransley und Risdon 1975). Diese Papillen werden als „Compound-Papillen“ bezeichnet. Auf ihrer konkaven Oberfläche treten die Sammelrohre senkrecht auf die Oberfläche und ermöglichen so einen intrarenalen Reflux. Den uropathogenen Keimen wird somit das Eindringen in das Sammelrohrsystem erleichtert. In dem zugehörigen Parenchymgebiet kommt es durch aktivierte Leukozyten und die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu einer fokalen Pyelonephritis. In deren Folge entwickelt sich eine narbige Schrumpfung des betroffenen Nierenareals mit einer Verplumpung des zugehörigen Kelchsystems. In den gesund gebliebenen Segmenten der Niere und in der ungeschädigten kontralateralen Niere kommt es in der Regel zu einer kompensatorischen Hypertrophie (Olbing 2002).

Vor allem Säuglinge und kleine Kinder haben ein erhöhtes Risiko Narben zu entwickeln (Vernon et al. 1997). Allerdings können auch bei älteren Kindern neue Narben nach einer Pyelonephritis entstehen (Benador et al. 1997, Jakobsson et al. 1999, Smellie et al. 1985).

In den letzten Jahren wird die Rolle des VUR bei der Entstehung von Nierennarben zunehmend kontrovers diskutiert.

Ohne das Auftreten von Harnwegsinfektionen konnten Nierenschädigungen als Folge von massiv erhöhten intravesikalen Drücken nachgewiesen werden. Dieser sogenannte „Wasserhammereffekt“ wurde erstmals in experimentellen Studien mit der Erzeugung von sterilem Hochdruck-VUR durch Hodson beschrieben (Hodson und Edwards 1960) und in späteren Studien bestätigt (Mendoza und Roberts 1983, Ransley et al. 1984). Während die meisten Experten die Meinung vertreten, dass solche Drücke nur im Rahmen einer neuropathischen Blase oder bei vorhandenen Harnröhrenklappen auftreten (siehe auch „koninatale Refluxnephropathie“) und somit unter physiologischen Blasendruckverhältnissen ein steriler Reflux nicht zu Nierenschäden führen kann (Ransley und Risdon 1978, Roberts et al. 1982), konnten andere Autoren auch bei Kindern mit Blasendysfunktion und Kindern, die gerade das kontrollierte Wasserlassen erlernt haben, massiv erhöhte Blasendrucke nachweisen und halten die Entstehung von Nierennarben durch sterilen Reflux für möglich (Arant 1991, Nielsen et al. 1984).

1.1.8 Folgen der Refluxnephropathie

Kinder mit Nierenschäden im Rahmen einer RNP zeigen eine hohe Gefährdung für die Entwicklung einer Hypertonie. Im Folgenden kann dies dann zu einem progredienten Rückgang der Nierenfunktion und zum Nierenversagen (Shanon und Feldman 1990) sowie zu einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Schäden führen (Patzner et al. 2003).

Die Angaben zur Inzidenz eines solchen Hypertonus schwanken zwischen 9 - 38 % (Goonasekera et al. 1996, Shanon und Feldman 1990, Smellie et al. 1998, Wennerstrom et al. 2000b, Zhang und Bailey 1995). Die vorhandenen Studien unterscheiden sich vor allem im Alter der untersuchten Patienten. In Langzeitstudien konnte festgestellt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines Bluthochdruckes mit dem Alter und der Beobachtungsdauer ansteigt (Kincaid-Smith et al. 1984, Zhang und Bailey 1995). Große Narbenbezirke bzw. bilateral auftretende Parenchymschäden erhöhen das Risiko für das Auftreten eines Hypertonus, während kein Zusammenhang mit dem Geschlecht, der Höhe der glomerulären Filtrationsrate (GFR), dem Grad des VUR oder einer Reflux-Operation gefunden wurden

(Patzner et al. 2003). Der Renin-Angiotensin-Mechanismus scheint eine wichtige Rolle in der Genese des Hypertonus zu spielen, auch wenn die Höhe des Reninspiegels keinen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Hypertonus besitzt (Goonasekera et al. 1996).

In der täglichen Praxis ist zu beachten, dass bei Gelegenheitsmessungen des Blutdrucks der Wert zumeist überschätzt wird (Patzner et al. 2003). Daher sollte zur frühen Erfassung einer Hypertonie bei RNP eine 24h-Blutdruckmessung erfolgen.

Eine chronische Niereninsuffizienz entwickeln 20 - 50 % der Kinder mit RNP (Churchill et al. 1992, Habib et al. 1973, Pistor et al. 1985). Dies kann bis zu einem terminalen Nierenversagen führen (Elder et al. 1997). Die RNP ist für 3 - 25 % des terminalen Nierenversagens bei Kindern und 10 - 15 % bei Erwachsenen verantwortlich (Noe 1992, Noe 1995, Puri et al. 1998). In den USA stellen Nierenschäden aufgrund eines Refluxes die fünfthäufigste (4,1 %) Indikation zur Nierentransplantation dar (Alexander et al. 1990). In den letzten Jahren war der Anteil der infektionsassoziierten Fälle der terminalen Niereninsuffizienz allerdings rückläufig (von 5 - 30 % auf 0 - 10 %). Dies ist durch verschiedene Faktoren bedingt. Einerseits wahrscheinlich durch die Abgrenzung kongenitaler dysplastischer Läsionen und andererseits durch die Fortschritte in der Behandlung der akuten Pyelonephritiden (Wennerstrom et al. 1998).

Die genaue Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz bei RNP ist noch nicht vollständig geklärt. Zumeist wird eine fokale segmentale Glomerulosklerose mit Proteinurie gefunden (Bhathena et al. 1980, Torres et al. 1980b, Zimmerman et al. 1973), welche wahrscheinlich durch eine glomeruläre Hyperfiltration entsteht. Um eine Verschlechterung der Nierenfunktion frühzeitig zu erkennen, wurde in aktuellen Studien versucht, verlässliche prädiktive Marker zu finden. So wurden im Urin erhöhte Werte für Interleukin 8, Interleukin 6 und β 2-Mikroglobulin gefunden (Assadi 1996, Chiou et al. 2001, Haraoka et al. 1996, Wang et al. 2001). Bei einer Progression der Nierennarben zeigte sich ein erhöhter Spiegel von α 1-Mikroglobulin (Konda et al. 1997). In Blutuntersuchungen wurden erhöhte Werte für das endotheliale Leukozytenadhäsionsmolekül 1 (ELAM-1) und Procalcitonin gemessen (Benador et al. 1998, Kobayashi et al. 1997).

Bei Frauen mit Nierennarben ist eine Schwangerschaft mit erhöhtem Risiko für Pyelonephritiden und progrediente Nierenschäden verbunden (Mansfield et al. 1995, Martinell et al. 1990). Ebenso konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie und eine erhöhte Rate an Spontanaborten nachgewiesen werden (Austinfeld und Snow 1988).

1.1.9 Diagnostik des VUR

Ziel der Diagnostik des VUR ist es, den Reflux frühzeitig zu erkennen und somit, wenn möglich, die Entstehung von Nierenschäden zu vermeiden.

Das klinische Bild des primären VUR ist sehr unspezifisch. Generell werden Patienten mit einem hochgradigen VUR schneller symptomatisch (innerhalb von 1-3 Jahren) als Patienten mit mildem VUR. Dies zeigt sich zumeist durch das Auftreten von Harnwegsinfektionen oder anderen Komplikationen (Skoog et al. 1987).

Im Anschluß an die sonografische Basisdiagnostik stehen zur Refluxprüfung eine Reihe unterschiedlicher diagnostischer Verfahren zur Verfügung:

- die Miktionscystourethrografie (MCU),
- die Miktionscystosonografie (MCS) und
- die direkte und indirekte Radionuklidzystografie.

Zur Diagnostik der Parenchymschäden können

- die ^{99m}Tc -Technetium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) Szintigrafie und
- das i.v. Pyelogramm (kaum noch angewendet) verwendet werden.

Die in der Kinderklinik Jena angewandten apparativen Untersuchungsmethoden werden im Abschnitt „Patienten und Methoden“ beschrieben.

Aufgrund der Invasivität aller Methoden und der Strahlenbelastung der MCU, die weiterhin als Goldstandard der Refluxdiagnostik zählt, werden die diagnostischen Strategien und Indikationen zur Refluxuntersuchung zunehmend kontrovers diskutiert.

Weltweit werden zwei grundsätzlich verschiedene Strategien in der Diagnostik angewendet. Beide werden nachfolgend beschrieben:

1.1.9.1 Primäre Refluxprüfung

Diese Strategie wird vor allem im deutschsprachigen Raum angewandt. Hierbei steht die frühzeitige Erkennung eines Refluxes als Risikofaktor für die Entstehung von Nierennarben im Mittelpunkt. Allerdings zeigt die Diagnose eines VUR einen geringen prädiktiven Wert hinsichtlich einer Parenchymschädigung. In einer Metaanalyse führte ein positiver Refluxnachweis zu einem 20%ig erhöhten Risiko für einen Nierenparenchymschaden, während eine unauffällige MCU die Wahrscheinlichkeit, dass keine Schädigung vorliegt, nur um 8 % steigen ließ (Gordon et al. 2003).

Kontrovers wird bei diesem Diagnostikansatz vor allem die Untersuchung von asymptomatischen Patienten diskutiert, die Geschwister oder Kinder von Refluxpatienten sind. Zum einen besteht hier, wenn ein Reflux gefunden wird, die Chance, frühzeitig eine medikamentöse Therapie einzuleiten, bevor eine Pyelonephritis auftritt (Houle et al. 2004, Van den Abbeele et al. 1987). Andererseits werden hierbei vor allem niedriggradige Refluxes gefunden, die möglicherweise keine therapeutische Intervention benötigen (Bonnin et al. 2001, Hollowell und Greenfield 2002). Bislang gibt es keine Studien die belegen, dass ein Screening und die Behandlung von asymptomatischen Kindern das Risiko von pyelonephritischen Narben reduziert (Beetz und Stein 2007).

1.1.9.2 Primäre Diagnostik der Nierenschäden

Als Primärdiagnostik wird, vor allem in Schweden und Großbritannien, eine DMSA-Szintigrafie empfohlen. Nach einer Pyelonephritis werden unabhängig vom Vorhandensein eines Refluxes alle Kinder mit Nierenparenchymschäden erfasst. Bei Kindern mit akuten Speicherdefekten wird anschließend eine MCU durchgeführt. Dadurch werden circa 50 % der MCU-Untersuchungen eingespart (Hansson et al. 2004). Allerdings werden hierbei 23 % der Kinder mit VUR (meist niedriggradig) nicht entdeckt (Kass et al. 2000).

1.1.10 Therapie

Prinzipiell kann ein VUR konservativ oder operativ behandelt werden. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen beiden Behandlungsstrategien keine Unterschiede in der Inzidenz von Durchbruchinfektionen, dem Nierenwachstum oder der glomerulären Filtrationsrate bestehen.

Während die Gesamtzahl der symptomatischen Harnwegsinfektionen in beiden Gruppen vergleichbar war, traten in der konservativ behandelten Gruppe vermehrt Pyelonephritiden auf. Hinsichtlich der Zunahme von bestehenden Narben oder der Entstehung neuer Narben konnte kein Unterschied festgestellt werden (Birmingham Reflux Study Group 1987, Capozza und Caione 2002, Hjalmas et al. 1992, Holland et al. 1982, Smellie et al. 2001b, Weiss et al. 1992).

1.1.10.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie beruht auf der Tatsache, dass der primäre VUR in den meisten Fällen maturiert (siehe auch 1.1.6).

Das Ziel dieses Therapieansatzes ist es, bis zur Spontanheilung aufsteigende Harnwegsinfektionen und folgende Parenchymschädigungen der Nieren zu verhindern. Dazu erhalten die Kinder entweder eine kontinuierliche antibiotische Infektionsprophylaxe oder stehen lediglich unter engmaschiger klinischer Kontrolle, so dass auftretende HWI frühzeitig diagnostiziert und antibiotisch behandelt werden können. Je nach Alter des Patienten und örtlicher Resistenzlage stehen dafür die Medikamente Trimethoprim, Nitrofurantoin und Cephalosporine zu Verfügung.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der konservativen Therapie ist die Regulierung der Blasen- und Stuhlfunktion und die Therapie einer eventuell bestehenden Blasenfunktionsstörung. Während der Zeit der Antibiotikagabe werden regelmäßige Kontrollen des Urins, des Blutdrucks, des Nierenwachstums, der Nierenfunktion sowie des Refluxgrades durchgeführt.

Unter antibiotischer Dauerprophylaxe kommt es aber trotzdem bei 6 - 39 % der Kinder zu Durchbruchinfektionen (Farhat et al. 2000, Jodal 1994, Tamminen-Mobius et al. 1992). Auch die möglichen Nebenwirkungen der Antibiotika, die Entwicklung von resistenten Bakterienstämmen und die oftmals schlechte Compliance (Wan 1996a, Ransley 1978) stellen den Nutzen einer kontinuierlichen Antibiotikagabe zunehmend in Frage.

In aktuellen Studien konnte zudem keine Reduktion des Auftretens von Harnwegssinfektionen unter der Einnahme einer Infektionsprophylaxe im Vergleich zu Kindern ohne Prophylaxe gefunden werden (Conway et al. 2007, Garin et al. 2006, Pennesi et al. 2008, Reddy et al. 1997, Roussey-Kesler et al. 2008, Williams et al. 2001).

1.1.10.2 Operationen

Indikationen zu einer operativen Beseitigung des Refluxes stellen rezidivierende Durchbruchinfektionen unter antibiotischer Dauerprophylaxe, das Auftreten neuer Narben unter konservativer Therapie und ein persistierender hochgradiger Reflux dar. Außerdem können auch eine Antibiotikaintoleranz, eine Noncompliance sowie der Wunsch der Eltern der Grund für die Durchführung einer Operation sein (Barrieras et al. 2000, Greenfield et al. 1997, Hjalmas et al. 1992, McLorie et al. 1990).

Man unterscheidet die offenen chirurgischen Schnitt-Verfahren von der endoskopischen Refluxbeseitigung.

Die offenen chirurgischen Schnittverfahren zur Refluxbeseitigung beruhen auf einer Verlängerung des intramuralen Ureterabschnittes und damit der Wiederherstellung des passiven Antirefluxmechanismus (Kramer 1992).

Es finden zwei verschiedene Techniken Anwendung:

- Das extravesikale Schnittverfahren nach Lich-Gregoir, welches in Europa am meisten angewendet wird, ist mit der geringsten Morbidität assoziiert. Der Operationserfolg ist allerdings stark von der Erfahrung des Operateurs abhängig.
- Bei den transvesikalen Verfahren wird die Harnblase eröffnet. Am häufigsten kommt hier das Verfahren nach Politano-Leadbetter zur Anwendung. Für Patienten mit einem stark lateralisierten und kranialisiertem Harnleiterostium wird das Verfahren nach Glenn-Anderson und für Patienten mit trabekulierter Harnblase vor allem das Verfahren nach Cohen empfohlen (Hjalmas et al. 1992, Jansen und Scholtmeijer 1990, Olbing 2002).

Die Erfolgsraten aller dieser Methoden sind gleichwertig (Kumar und Puri 1998, Sheu et al. 1998) und zeigen sich unabhängig vom Alter des Kindes (Greenfield et al. 1993, Liu et al. 1998, Upadhyay et al. 1999). Diese Operationen führen heutzutage in circa 95 - 100 % zu einer dauerhaften Refluxbeseitigung (Barrieras et al. 2000, Hjalmas et al. 1992, Jansen und Scholtmeijer 1990, Lavine et al. 2001). Bei niedriggradigem Reflux bestehen bessere Erfolgsaussichten (Elder et al. 1997). Das Auftreten von postoperativen Ureterobstruktionen liegt zwischen 3 - 9 % (Elder et al. 1997, Hjalmas et al. 1992, Upadhyay et al. 1999). Nach einem unilateralen Eingriff entsteht in circa 5 - 19 % kontralateral ein neuer VUR (Diamond et al. 1996, Hoenig et al. 1996, Minevich et al. 1998). Eine einheitliche Erklärung dafür wurde allerdings noch nicht gefunden.

Eine Alternative zu den Schnittverfahren stellt zunehmend die endoskopische Unterspritzung des insuffizienten Ostiums dar. Zunächst wurde als Material Polytetrafluorethylenpaste (Teflon) genutzt. Inzwischen wird diese Therapieform aufgrund der im Tierversuch beobachteten Migration von Teflonpartikeln in die Lunge und in das Gehirn allerdings nicht mehr durchgeführt. Heute werden Deflux (Dextranomer und Hyalouronsäure) und autologe Substanzen (Fett, Blut, Chondrozyten, Fibroblasten) verwendet (Lackgren et al. 2001). Die Quote der Refluxbeseitigung liegt, abhängig vom Grad des Refluxes, zwischen 51 % (Grad V)

und 79 % (Grad I + II) und damit weiterhin unter den Erfolgen der Schnittoperationen (Elder et al. 2006).

Ist die Nierenfunktion stark eingeschränkt bzw. die Niere funktionslos, kann in seltenen Fällen die Nephrektomie indiziert sein. Ob bei dieser Operation ein Ureterstumpf stehen gelassen werden soll oder nicht, wird weiterhin kontrovers diskutiert, da bei vorhandenem Ureterstumpf vermehrt Infektionen auftreten (Cain et al. 1998, Persad et al. 1994).

1.2 Die Harnwegsinfektion

1.2.1 Definition

Unter dem Begriff der Harnwegsinfektion werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die sich in ihrer Lokalisation, den Symptomen und dem Auftreten von zusätzlichen Risikofaktoren unterscheiden.

- Die Pyelonephritis wird als „obere“ Harnwegsinfektion bezeichnet. Es handelt sich um eine Parenchyminfektion, die meist fieberhaft verläuft.
- Bei der Zystitis, der „unteren Harnwegsinfektion“, ist die Infektion auf die Blase beschränkt und systemische Symptome treten nicht auf. Diese Form der HWI lässt sich nicht immer sicher von der PN abgrenzen.
- Bei der asymptomatischen Bakteriurie treten trotz nachgewiesener Keimbesiedelung im Harntrakt keine Symptome und keine Leukozyturie auf.

Die HWI ist eine der häufigsten bakterielle Infektionen des Kindesalters. Sie wird überwiegend durch *E. coli* (60 - 80 %), *Proteus*, *Enterokokken*, *Pseudomonaden* und *Klebsiellen* hervorgerufen. Im 1. Lebensjahr überwiegt die Pyelonephritis, während danach vermehrt Zystitiden auftreten.

Etwa 8 % der Mädchen und 2 % der Jungen erkranken bis zum Schulbeginn mindestens einmal daran (Hellstrom et al. 1991). Bei Jungen ist die Inzidenz im ersten Lebensjahr am höchsten und fällt danach steil ab. Nach dem 1. Lebensjahr sind vor allem Mädchen betroffen (Jungen : Mädchen = 1 : 9). Sie zeigen ein erhöhtes Risiko in den ersten Lebensjahren, welches dann bis zum Schulalter leicht absinkt.

Rezidive treten innerhalb eines Jahres bei circa 30 % der Mädchen und 15 % der Jungen auf, innerhalb von 5 Jahren steigt die Häufigkeit bis auf 50 % an (Winberg et al. 1974).

Bei Kindern mit VUR besteht ein erhöhtes Risiko für eine Infektion. Bei 10 - 15 % der afebrilen und 50 % der febrilen HWI kann ein VUR festgestellt werden.

Die permanente Parenchymschädigung der Niere stellt die am meisten gefürchtete Komplikation der Pyelonephritis dar. In der DMSA-Szintigrafie zeigen 60 - 90 % der Kinder mit Pyelonephritis Zeichen einer Nierenschädigung. In der Hälfte der Fälle können sich diese akuten Veränderungen allerdings innerhalb von 6 - 12 Monaten zurückbilden und hinterlassen keine permanenten Nierennarben (Jodal 1994).

Das Risiko einer Schädigung korreliert mit der Anzahl der Rezidive einer HWI (Jodal 1987, Nuutinen und Uhari 2001, Smellie et al. 1981, Winberg et al. 1974) und der Dauer bis zum Beginn der Einleitung einer Therapie (Winter et al. 1983). Auch der VUR und hier vor allem Grad III - V, erhöhen das Risiko für die Entstehung von erworbenen Parenchymnarben.

Inwieweit der VUR allerdings ein entscheidender Faktor für die Entstehung von Narben aufgrund einer HWI ist, wird in den letzten Jahren zunehmend kontrovers diskutiert. Aktuelle Studien zeigen, dass die erworbenen renalen Schäden stärker mit rezidivierenden Infektionen der Harnwege korrelieren als mit dem Vorhandensein eines primärem VUR (Dave und Khoury 2008). Wie bereits erläutert (siehe 1.1.9), konnte in einer aktuellen Metaanalyse gezeigt werden, dass ein VUR einen geringen prädikativen Wert hinsichtlich der Parenchymschädigung zeigt (Gordon et al. 2003). In einer weiteren systematischen Analyse vorhandener Studien mit Einsatz der DMSA-Szintigrafie, zeigten sich pyelonephritische Narbenbildungen bei Patienten ohne VUR ebenso häufig, in einigen Studien sogar häufiger, als bei den Vergleichsgruppen mit primärem VUR (Garin et al. 1998). Der gleiche Autor beschrieb aktuell in einer prospektiven Studie erneut die gleiche Häufigkeit von pyelonephritischen Narben bei Kindern ohne und mit VUR von Grad I - III (Garin et al. 2006). Andere Autoren berichten dagegen über das in 10 - 25 % häufigere Auftreten von Schäden des Nierenparenchyms, wenn ein VUR vorliegt (Caione et al. 2004b, Lee et al. 2006, Rushton et al. 1992). Zudem sind die gefundenen Schäden bei Kindern mit VUR zumeist schwerer als bei Kindern ohne VUR (Hoberman und Wald 1999).

Das Risiko für die Entstehung von Nierennarben ist während der ersten 4 Lebensjahre stark erhöht (Smellie et al. 2001a, Vernon et al. 1997), allerdings können während der gesamten Kindheit pyelonephritische Narbenbildungen auftreten (Benador et al. 1997, Coulthard 2008, Jakobsson et al. 1999, Smellie et al. 1985).

1.2.2 Diagnostik der Harnwegsinfektion

Die Diagnose der HWI wird anhand klinischer Symptome, Hinweisen für Entzündungsreaktionen im Urin und einem Nachweis von Bakterien in der Urinkultur gestellt.

Klinisch ist die Diagnose der HWI bei Neugeborenen und Kleinkindern schwierig zu stellen. In den ersten Lebensmonaten führt eine HWI häufig zur Symptomatik einer Urosepsis mit Temperaturschwankungen, Atemstörungen, Ikterus prolongatus, Gewichtsverlust oder Trinkschwäche.

In den ersten zwei Lebensjahren sind die HWI durch unspezifische Zeichen mit Fieber, Blässe, Apathie, Trinkschwäche, diffusen Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe gekennzeichnet.

Ab dem 3. Lebensjahr zeigt sich die Anamnese und Symptomatik zunehmend analog der im Erwachsenenalter. Es kommt zu vermehrtem Harndrang und Pollakisurie sowie zu Fieber und Flankenschmerzen bei Pyelonephritis. Allerdings können auch bei älteren Kindern nur unspezifische Zeichen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und diffuse Bauchschmerzen auftreten. Auch das Auftreten einer sekundären Enuresis nocturna nach erreichter Harninkontinenz kann ein Hinweis auf eine HWI darstellen.

Beim Erwachsenen wird der Urin standardmäßig als Mittelstrahlurin gewonnen. Dies ist bei Kindern erst durchführbar, wenn eine vollständige Blasenkontrolle vorliegt.

Zur Gewinnung von Mittelstrahlurin wird bei Jungen die Vorhaut zurückgezogen, bei Mädchen werden die Labien gespreizt und der Bereich um die Urethra mit einer milden Seifenlösung abgewaschen. Anschließend wird der Urin aus dem Strahl aufgefangen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern wird der Spontanurin in einem um das Genitale geklebten Urinbeutel aufgefangen. Diese Methode ist allerdings mit einer hohen Kontaminationsgefahr behaftet (American Academy of Pediatrics 1999). Daher sollte bei einem positiven Befund bzw. auch zur Erstuntersuchung die Möglichkeit der Gewinnung des Urins mittels transurethraler Harnblasenkatheterisierung bzw. suprapubischer Blasenpunktion in Betracht gezogen werden.

Die Uringewinnung mittels Einmalkatheterismus stellt vor allem für den weiblichen Säugling eine gute Alternative zum Beutelurin dar. Falls keine antibiotische Therapie vorgesehen ist, sollte nach der Katheterisierung eine Antibiotika-Prophylaxe über 2 - 3 Tage durchgeführt werden.

Bei Jungen sollte die suprapubische Blasenpunktion dem Katheterismus vorgezogen werden. Die Blasenpunktion erfolgt nach Hautdesinfektion unter Ultraschallkontrolle bei gefüllter Blase.

Die Punktion zeigt eine Sensitivität und Spezifität > 95 %, während diese bei der Methode des Mittelstrahl- oder Beutelurins bei 80 - 98 % und 80 % und der Gewinnung über den Katheter bei 90 - 95 % und 80 - 90 % liegen (Sherbotie und Cornfeld 1991).

Da die Blasenpunktion unter sterilen Bedingungen stattfindet, wird hierbei jede gefundene Keimzahl als pathologisch eingestuft. Bei der Gewinnung von Katheterurin gilt der Grenzwert von $\geq 10^3$ Keime/ μ l (Monokultur). Sowohl für den Mittelstrahlurin, als auch für Urin, der über den Blasenbeutel gewonnen wurde, gilt die Kultur als pathologisch, wenn $\geq 10^5$ Keime/ μ l als Monokultur vorliegen.

1.2.3 Therapie der Harnwegsinfektion

Initial wird in der Regel bei einer akuten PN so schnell wie möglich mit einer kalkulierten Antibiotikatherapie begonnen, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der mikrobiologischen Resistenztestung vorliegt. Ob die Gabe oral oder parenteral erfolgt, richtet sich dabei unter anderem nach dem Lebensalter und der Schwere der HWI.

.

Bei einer akuten PN im Neugeborenen- und Säuglingsalter oder einer komplizierten PN bzw. septischen PN, sollte die Antibiotikagabe primär intravenös erfolgen. Empfohlen wird hierzu Ampicillin in Kombination mit einem Cephalosporin der 3. Generation oder einem Aminoglykosid. Nach 3 - 7 Tagen, aber frühestens 2 Tage nach der Entfieberung, kann dann auf eine orale Therapie umgestellt werden. Die gesamte Therapiedauer sollte zwischen 10 bis 14 Tagen betragen. Bei Neugeborenen sollte die intravenöse Therapie für 7 bis 14 Tage durchgeführt werden, mit einer Gesamttherapiedauer von circa 14 bis 20 Tagen.

Liegt eine unkomplizierte PN jenseits des 1. Lebensjahres vor, sollte die Antibiotikatherapie mit einem oralen Cephalosporin der 3. Generation über 7 bis 10 Tage erfolgen.

Bei asymptomatischer Bakteriurie jenseits des Säuglings- und Kleinkindalters kann eventuell auf die Gabe von Antibiotika verzichtet werden, allerdings sollten regelmäßige Urinkontrollen durchgeführt werden.

Bei allen Formen der HWI können als zusätzliche unterstützende Therapien lokale Wärmeanwendungen und warme Sitzbäder in Kamillenlösung zur Anwendung kommen. Jeweils drei Tage nach Therapiebeginn und –ende sollte eine Urinkontrolle erfolgen. Handelte es sich bei der HWI um ein Rezidiv, sind regelmäßige Urinuntersuchungen für mindestens ein Jahr indiziert.

1.2.4 Prophylaxe der Harnwegsinfektion

Die antibakterielle Infektionsprophylaxe (siehe auch 1.1.10) wird bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für eine PN durchgeführt, um pyelonephritische Parenchymnarben durch aufsteigende HWI zu verhindern. Hier stellt die Diagnose eines VUR die Hauptindikation dar. Weitere Indikationen sind:

- häufig rezidivierende HWI und HWI mit funktionellen Blasenentleerungsstörungen. Hier wird für 6 Monate eine antibiotische Prophylaxe empfohlen.
- Infektsteine, mit einer Durchführung der Prophylaxe bis zur Elimination.
- Rezidivierenden HWI mit Risikofaktoren (Reflux, blasennaher Harnstau etc.). Je nach Indikation wird eine langfristige Gabe einer antibiotischen Prophylaxe und/oder eine operative Korrektur empfohlen.

1.3 Zielstellung

Die Prognose des primären VUR wird hauptsächlich durch die Nierenparenchymschädigung (RNP) bestimmt. Bei Patienten, die eine Harnwegsinfektion in der Anamnese aufweisen, ist die Entstehung und Charakterisierung dieser Nierenschäden aufgrund der Infektion und Inflammation umfassend beschrieben sowie die Ausprägung, Verteilung und der Verlauf der Refluxe ausführlich charakterisiert. Allerdings weisen auch Patienten mit primärem VUR, die in ihrer Anamnese keinen Hinweis auf eine durchgemachte Harnwegsinfektion zeigen, Nierenschäden auf, welche kongenital bedingt sind. Diese Population von Kindern ist noch unzureichend in Studien untersucht worden.

Die vorliegende retrospektive Studie wurde durchgeführt, um die Häufigkeit und den Schweregrad der Nierenschädigung sowie die Rolle der kongenitalen RNP für die Prognose der Refluxkrankheit zu untersuchen. Außerdem sollte seine Abhängigkeit vom Geschlecht des Patienten, dem Refluxgrad und der Lateralität des Refluxes analysiert werden. Dazu wurden retrospektiv die Daten von Patienten mit primärem Reflux ausgewertet, die bis zum Zeitpunkt

der Diagnose keine Harnwegsinfektion in der Anamnese aufwiesen und mit den Daten von Patienten mit primären Refluxen verglichen, die nach dem Auftreten einer HWI im selben Beobachtungszeitraum diagnostiziert wurden.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten von allen Kindern analysiert, die vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2005 in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller Universität Jena mit einem primären vesiko-uretero-renalem Reflux diagnostiziert wurden. Als Ausschlusskriterien wurden ein sekundärer Reflux sowie der Nachweis von Doppelnieren, Obstruktionen oder anderen Fehlbildungen festgelegt.

Die Beobachtungsdauer der 177 eingeschlossenen Kinder lag dabei im Median bei 4,1 Jahren (1 Monat bis 16,7 Jahre), der Durchschnitt betrug 5,1 Jahre.

Bei Abschluss dieser Studie waren noch 81 dieser Kinder in der Betreuung der Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin der Universität Jena.

2.2 Erfasste Daten

Für alle Kinder wurden Geschlecht, Geburtsdatum, stattgefundene Harnwegsinfektionen und deren Art erfasst. Die Befunde der Erstuntersuchung und aller Nachuntersuchungen zur Refluxdiagnostik wurden aufgenommen und die entsprechenden Refluxeinheiten zur nachfolgenden Auswertung der Ergebnisse dokumentiert. Zudem wurde erfasst, ob die Kinder konservativ behandelt oder ob sie einer Operation zugeführt wurden.

Die Befunde der ersten und letzten Sonografieuntersuchung im Beobachtungszeitraum wurden mit dem entsprechenden Körpergewicht zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt aufgenommen. Wenn vorhanden, wurden im Verlauf Kreatinin-Werte mit entsprechender Körpergröße der Patienten zum Abnahmezeitpunkt und die Befunde der DMSA-Szintigrafie bzw. MAG3-Szintigrafie aufgenommen.

Ausgehend von den erfassten Kreatinin-Werten wurde die GFR größenbezogen nach Schwartz (Schwartz et al. 1987) berechnet.

2.3 Diagnose der Harnwegsinfektion

Um die Diagnose einer HWI zu stellen, mussten in dieser Studie folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- es lag eine Leukozyturie mit mehr als 10 Zellen/mm³ und eine pathologische Urinkultur vor oder
- es waren klinische Zeichen einer Pyelonephritis vorhanden und es lag auch bei nicht pathologischer Urinkultur eine Leukozyturie mit mehr als 50 Zellen/mm³ vor.

An der Kinderklinik Jena wurde zur ersten orientierenden Untersuchung bei Säuglingen und Kleinkindern Beutelurin gewonnen. Zur Sicherung der Diagnose führte man bei Kindern bis zum Alter von 4 Jahren nach Möglichkeit eine Blasenpunktion durch oder gewann Katheterurin. Falls keine Antibiotikagabe zur Therapie der HWI vorgesehen war, wurde nach der Katheterisierung eine antibiotische Prophylaxe über 2 - 3 Tage durchgeführt.

Bei älteren Kindern wendete man zur Uringewinnung die Mittelstrahltechnik an. In diesen Fällen wurde zuerst ein orientierender Streifentest durchgeführt und im Falle von pathologischen Zellzahlen der gewonnene Urin in der Zählkammer auf die genauen Zellzahlen untersucht.

Urin aus dem Blasenpunktat oder Katheter wurde direkt mittels Zählkammer analysiert. In Abhängigkeit von der hier gefundenen Keimzahl wurde die Einstufung einer gefundenen Kultur als pathologisch vorgenommen. Da die Blasenpunktion unter sterilen Bedingungen stattfand, wurde hierbei jede gefundene Keimzahl als pathologisch eingestuft. Bei der Gewinnung von Katheterurin galt ein Grenzwert von $\geq 10^3$ Keime/ml (Monokultur). Sowohl für den Mittelstrahlurin als auch für Urin, der über den Blasenbeutel gewonnen wurde, galt die Kultur als pathologisch, wenn $\geq 10^5$ Keime/ml als Monokultur vorlagen.

Im Fall der Diagnose einer HWI wurde zwischen einer Zystitis und einer Pyelonephritis unterschieden. Für die Diagnosestellung einer Pyelonephritis mussten mindestens zwei der folgenden Voraussetzungen erfüllt sein (Bläker 1994, Misselwitz 1993, Tauchnitz 1994):

- Fieber $> 38^\circ\text{C}$,
- CRP $> 20\text{ mg/l}$,
- Leukozytose mit Linksverschiebung $> 5\%$,
- sonografischer Hinweis auf Pyelonephritis (Nierenvolumen $> 95.$ Perzentile).

2.4 Gruppenaufteilung

In Abhängigkeit von der Indikation zur Refluxprüfung wurden die Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt.

Die erste Gruppe umfasste 44 Kinder, welche nicht aufgrund einer aufgetretenen Harnwegsinfektion diagnostiziert wurden und auch in ihrer Anamnese keinen Hinweis für eine HWI aufwiesen. Diese Patienten wurden zumeist aufgrund eines auffälligen Ultraschallbefundes der Refluxdiagnostik zugeführt. Es handelte sich entweder um Kontrolluntersuchungen nach auffälligem pränatalen Ultraschall oder einem sonografischen Zufallsbefund im Rahmen von Untersuchungen bei nicht urologischen Erkrankungen. In wenigen Fällen wurde die Diagnostik des VUR in dieser Gruppe auch aufgrund eines primären VUR bei einem Geschwisterkind oder Elternteil durchgeführt.

In die zweite Gruppe wurden die Kinder eingeteilt, die mindestens eine HWI in der Anamnese aufwiesen und daraufhin der Refluxdiagnostik zugeführt wurden. Als Harnwegsinfektionen wurden sowohl Pyelonephritiden als auch Zystitiden gewertet. 133 Kinder erfüllten diese Voraussetzung.

2.5 Untersuchungsmethoden

2.5.1 Sonografie

Die Untersuchung wurde mit einem Ultraschallgerät der Firma Siemens, Typ Sonoline Elegra, mit 5,0 MHz curved-array- und/oder 7,5 MHz linear-array Schallköpfen durchgeführt. Die Kinder wurden in Rücken- bzw. Bauchlage geschallt.

Für jedes Kind wurden die Befunde der Sonografie zum Diagnosezeitpunkt des VUR und der letzten Untersuchung in der Kinderklinik Jena erfasst.

Jeder Befund beinhaltete

- das Volumen der Nieren (Berechnung: Länge x Breite x Tiefe x 0,5),
- die Parenchymechogenität und kortikomeduläre Differenzierung,
- eventuell vorhandene Hinweise auf Narben (Einziehungen der Nierenoberfläche oder Verdünnung des Cortex),

- Nierenbeckenweite im Hilusquerschnitt, Kelchdilatation und Kelchkonfiguration sowie
- Ureterdilatationen.

Anhand der Perzentilenkurven nach Dinkel (Dinkel et al. 1985) wurden die gewichtsbezogenen Perzentilen des Nierenvolumens bestimmt.

Die sonografische Einteilung der Harntransportstörung (Abb.3) erfolgte modifiziert nach Hofmann (Hofmann 1996):

- Normalbefund: normal breites Parenchym, Pyelon nicht dilatiert, Kelche zart
- Grad I: Parenchym normal breit, Pyelon aufgeweitet, Kelche nicht dilatiert
- Grad II: Parenchym normal breit, Pyelon deutlich und Kelche leicht erweitert, dabei erhaltene Papillenspitzen und spitze Fornixwinkel
- Grad III: Parenchym verschmälert, deutliche Nierenbeckenkelch-Erweiterung, Kelche verplumpt, d.h. Papillen abgeflacht und Fornixwinkel stumpf
- Grad IV: erhebliche Parenchymverschmälerung, extreme Nierenbecken-Kelcherweiterung, Kelche breit ausgewalzt, Grenzen zwischen Pyelon und Kelchsystem teilweise bis vollständig aufgehoben

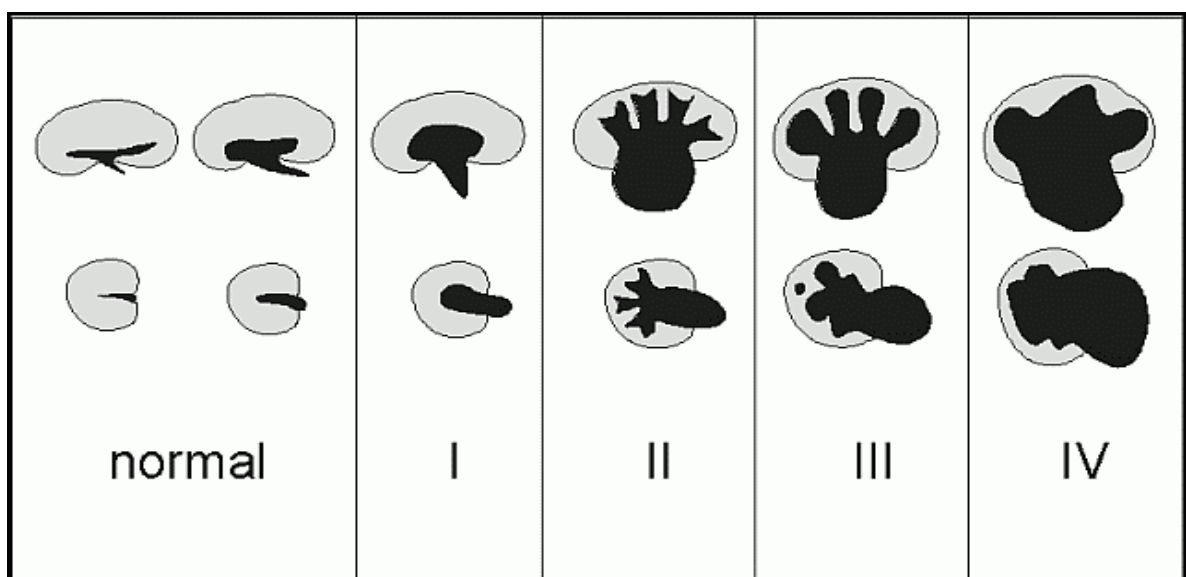


Abb. 3: Sonografische Gradeinteilung der Harntransportstörung in Modifikation nach Hofmann (aus Hofmann 1996).

2.5.2 Radiologische Miktionscystourethrografie und Miktionscystosonografie

Die Indikation zur Miktionscystourethrografie bzw. zur Miktionscystosonografie bestand an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Jena bei bestimmten Formen der Harnwegsinfektionen (siehe unten), auffälligem Ultraschallbefund oder bei VUR der Eltern oder Geschwister (bei Kindern bis zum 5. Lebensjahr).

Im Rahmen einer Harnwegsinfektion war die Indikation zur Refluxprüfung gegeben, wenn eine der folgenden Vorraussetzungen zutraf:

- erste Pyelonephritis bis zum 6. Lebensjahr,
- rezidivierende Pyelonephritis unabhängig vom Alter,
- häufig rezidivierende Zystitiden,
- HWI bei funktioneller Blasenentleerungsstörung oder
- ein Infektstein.

Auffällige Ultraschallbefunde, die eine Indikation zur Refluxdiagnostik darstellen waren:

- ein dilatierter Ureter und/oder eine HTS > Grad II,
- eine wechselnde Füllung von Ureter und Nierenbeckenkelchsystem,
- zu kleine Nieren (≤ 3 . Pz.) oder Narben,
- der Verdacht auf eine subvesikale Obstruktion und
- der Befund einer multizystischen Niere.

Während in den ersten Jahren dieser retrospektiven Studie die Refluxdiagnostik noch ausschließlich mittels MCU durchgeführt wurde, verwendete man in den letzten Jahren des Beobachtungszeitraumes dieser vorgelegten Studie zunehmend die MCS für die Diagnostik des VUR.

Die MCU gilt auch weiterhin als Goldstandard der Refluxprüfung (Avni 2001, Blickman et al. 1985, Fernbach et al. 2000, Hellstrom und Jacobsson 1999, Lebowitz 1992, Riccabona 2002, Riccabona et al. 2002). Sie bietet funktionelle Informationen und eine sehr genaue anatomische Darstellung. Allerdings liegt die Strahlendosis bei 0,14 bis 1,56 mSV pro Untersuchung (Perisinakis et al. 2006).

Der Vorteil der MCS liegt in der fehlenden Strahlenbelastung (Darge 2002, Elder et al. 1997). Die Sensitivität ist für dilatierende Reflux Grad III - V mit der der MCU vergleichbar (Ascenti et al. 2000, Berrocal et al. 2001, Bosio 1998, Darge et al. 1999, Radmayr et al. 2002). Durch den Einsatz von Contrast Harmonic Imaging können auch Reflux Grad I und II zuverlässig erkannt (Darge et al. 2001, Darge et al. 2005, Kenda 2001) und eine hohe Sensitivität von 92 % bis 100 % und eine Spezifität von 86 % bis 97 % erreicht werden (Bosio 1998, Darge et al. 1998, Mentzel et al. 1999). Nachteile gegenüber der MCU sind vor allem die fehlende standardisierte Klassifikation des VUR nach Schweregraden und die schlechtere Darstellung der Blasenmorphologie (Riccabona und Fötter 2004). Außerdem ist eine Aussage zur Urethra nur mit Hilfe der MCU möglich.

Die Kinderklinik Jena legte folgende Indikationen zur Durchführung einer MCU bzw. MCS fest:

Bei der Erstuntersuchung wurde primär eine MCU durchgeführt, für

- Jungen jeden Alters.
Eine Ausnahme stellte hierbei nur die Diagnostik zum Ausschluss eines VUR bei familiärer Belastung dar, sofern keine HWI stattgefunden hatte und ein normaler Sonografiebefund vorlag.
- Mädchen, bei denen außer dem VUR-Ausschluss auch die röntgenologische Blasen- und Urethradarstellung wichtig war (z.B. Ureterozelen, Divertikel, Meatusstenose, Blasenentleerungsstörungen).

Die primäre Durchführung einer MCS wurde hingegen angestrebt bei

- allen Mädchen (Ausnahmen siehe oben).
Konnte ein VUR nachgewiesen werden, so wurde möglichst in derselben Sitzung eine MCU angeschlossen.

Handelte es sich um eine Kontrolluntersuchung, wurde eine MCS durchgeführt, wenn die Untersuchung ausschließlich der VUR-Kontrolle diente.

Eine MCU wurde angestrebt, wenn die Indikation zur Refluxprüfung zusammen mit der Kontrolle der Blasenmorphologie und Urethradarstellung vorlag.

2.5.2.1 Miktionscystourethrografie

Die Untersuchung erfolgte durch Gabe eines wasserlöslichen Kontrastmittelgemischs (2/3 0,9%ige NaCl-Lösung und 1/3 Kontrastmittel) über einen Urethalkatheter bei Mädchen und über eine suprapubische Blasenpunktion oder einen Urethalkatheter bei Jungen. Als Kontrastmittel wurde Peritrac 400 verwendet.

Bei urethraler Katheterisierung wurde die Harnblase nach Entleerung des Urins mit dem Kontrastmittelgemisch gefüllt. Im Falle der suprapubischen Punktion erfolgte die Kontrastierung mit Injektion unverdünnten Kontrastmittels.

Die Darstellung von Blase, Ureteren, Nieren und Urethra erfolgte während der Miktion unter Durchleuchtungskontrolle. Für die radiologischen Untersuchungen wurde eine digitale Durchleuchtungseinheit (Sireskop 5, Siemens) verwendet. Die Bilder wurden durch Ausdruck auf einen Röntgenfilm dokumentiert.

Bei Katheterisierung der Harnblase wurde anschließend eine antibiotische Prophylaxe über mindestens 2 Tage durchgeführt. Hierbei wurde in den ersten 2 Lebensmonaten ein Cephalosporin und ab dem 3. Monat Nitrofurantoin in prophylaktischer Dosierung verwendet.

2.5.2.2 Miktionscystosonografie

Die MCS wurde sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen mit liegendem Katheter durchgeführt. Die Harnblase wurde über den Katheter entleert und mit körperwarmer NaCl-Lösung bis zum Miktionsdruck aufgefüllt. Anschließend erfolgte die Gabe des Kontrastmittels Levovist. Die distalen Ureteren wurden von ventral und die Nieren von ventral und dorsal sonografisch untersucht. Der gesamte Vorgang wurde mit Video aufgezeichnet.

Falls sich während der Untersuchung die Notwendigkeit der Durchführung einer MCU ergab, wurde der Katheter liegen gelassen und die Röntgenuntersuchung ohne nochmalige Katheterisierung angeschlossen.

Auch im Anschluss an diese Untersuchung wurde eine antibiotische Prophylaxe, wie bei der MCU beschrieben, durchgeführt.

2.5.2.3 Einteilung des Refluxes

Für die MCU erfolgte die Graduierung des vesiko-uretero-renalen Refluxes nach der internationalen Klassifikation der Reflux Study Group (Abb. 4) in Modifikation der Einteilung nach Heikel und Parkkulainen in 5 Schweregrade (Lebowitz et al. 1985). Auch die Beurteilung der MCS-Befunde erfolgte in Anlehnung an diese Klassifikation.

- Grad I: Reflux erreicht das Nierenbecken nicht, unterschiedliche Dilatation des Ureters
- Grad II: Reflux erreicht das Nierenbecken, keine Dilatation des Hohlraumsystems, Fornices normal geformt
- Grad III: leichte oder mäßige Dilatation des Ureters mit oder ohne Kinking und/oder leichte oder mäßige Erweiterung des Hohlraumsystems, Fornices normal oder nur leicht verplumpt
- Grad IV: mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Kinking, mäßige Erweiterung des Hohlraumsystems, Fornices verplumpt, Impressionen der Papillen noch sichtbar
- Grad V: starke Erweiterung des Ureters mit Kinking, starke Erweiterung des Hohlraumsystems, papilläre Impressionen in der Mehrzahl der Kelche nicht mehr sichtbar

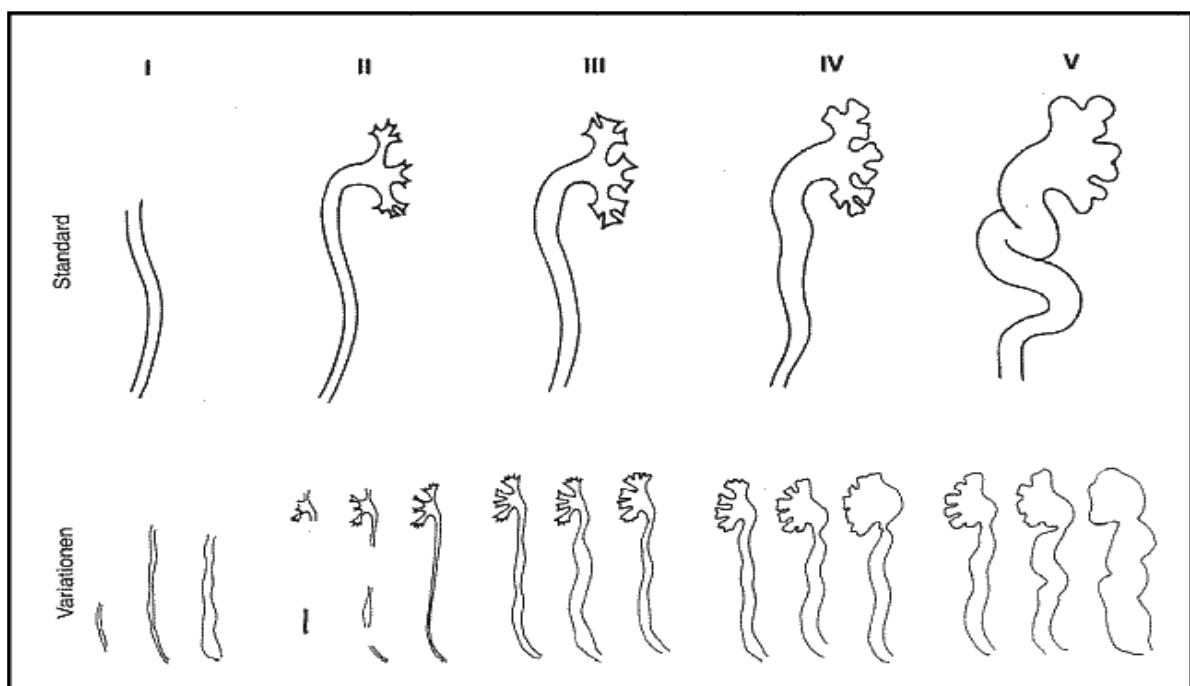


Abb. 4: Internationale Refluxklassifikation auf Basis der MCU (aus Lebowitz et al. 1985)

2.5.3 ^{99m}Techneium-dimercaptosuccinic acid Szintigrafie

Die ^{99m}Techneium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) Szintigrafie wird zur Beurteilung der seitengetrennten Nierenfunktion und zur Narbensuche durchgeführt. Es handelt sich um eine statische Szintigrafie. Das radioaktive Nuklid wird von den tubulären Zellen der Pars recta direkt aus den peritubulären Gefäßen aufgenommen (Müller-Suur 1994). Die Speicherung in den Tubulizellen erfolgt proportional zu dem funktionstüchtigen Nierengewebe, wodurch eine genaue Funktionsabschätzung der einzelnen Nieren möglich ist.

Im akuten Stadium einer Harnwegsinfektion dient sie zum Nachweis einer Pyelonephritis. Zum Nachweis von bleibenden Nierennarben wird sie 6 - 12 Monate nach der Erkrankung durchgeführt (Jakobsson und Svensson 1997, Rushton et al. 1992).

In dieser Studie wurden nur Szintigrafie-Befunde aufgenommen, die frühestens 6 Monate nach der HWI durchgeführt wurden, um reversible Veränderungen möglichst auszuschließen. Wurde eine Parenchymschädigung festgestellt, ist eine Kontrolluntersuchung nach 12 Monaten angestrebt worden. Diese war aber oft von den Eltern nicht gewünscht und wurde somit zumeist erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt.

Die Gabe des Radionukleotids erfolgte i.v. in der von der EANM (European Association of Nuclear Medicine) empfohlenen Dosis (Lassmann et al. 2007). Nach vier Stunden wurden die Patienten auf dem Rücken gelagert und 3 statische Aufnahmen (6 Bilder) angefertigt. Die Aufnahmen erfolgten mit einer Doppelkopf-Gammakamera (Multispect oder Ecam). Der Zoom Faktor lag bei 2,0 und die Zeit zwischen den Aufnahmen betrug 4 Minuten. Es wurde jeweils eine frontale Aufnahme (2 Bilder: anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA)) und 2 halbschräge Aufnahmen (4 Bilder: rechts-posterior schräg (RPO) und links-anterior schräg (LAO) sowie links-posterior schräg (LPO) und rechts-anterior schräg (RAO)) durchgeführt.

Im Anschluß an die Untersuchung erfolgte sofort die semiquantitative Auswertung der Bilder. Dabei wurde aus den AP und PA Aufnahmen das geometrische Mittel errechnet. Als Normalwerte der seitengetrennten Nierenfunktion wurden Werte zwischen 45 % und 55 % Uptake angesehen (Piepsz et al. 1999, Prigent et al. 1999).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in die Auswertung einbezogenen Untersuchungen von einem Nuklearmediziner „blind“, das heißt ohne Kenntnis über den Grad und die Seite des Refluxes oder anderer Befunde der Kinder, begutachtet und die Aufnahmen wurden nach dem von Piepsz vorgeschlagenen Score beurteilt (Piepsz et al. 1998).

Score nach Piepsz (Abb. 5):

- **1:** intakte Kontur, normale Größe, einzelne große Polregion mit Photonendefizienz
- **2:** intakte Kontur, normale Größe, mehrere periphere fokale Defekte,
- **3:** intakte Kontur, kleiner als kontralaterale Niere, Uptake < 45 % bei gesunder kontralateraler Niere
- **4a:** normale Größe, periphere Areale mit Photonendefizienz, dort Verlust der Nierenkontur
- **4b:** wie 4a, aber zu kleine Niere

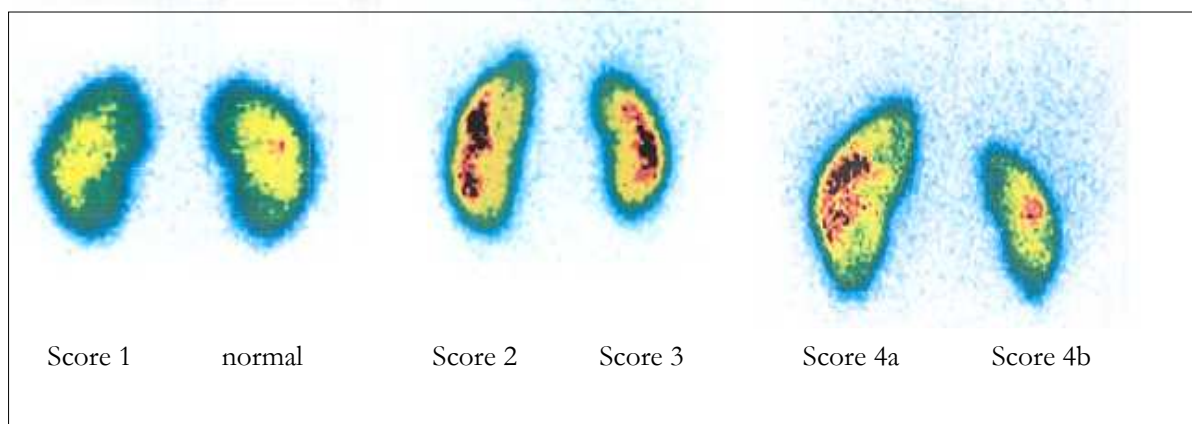


Abb. 5: Score nach Piepsz anhand der Befunde der DMSA-Szintigrafie

2.5.4 ^{99m}Techinetium-Mercaptoalanin-3-Glycin Diurese-Szintigrafie

Die ^{99m}Techinetium-Mercaptoalanin-3-Glycin (MAG3) Diurese-Szintigrafie ermöglicht die seitengetrennte Bestimmung der Partialfunktion der Nieren, die bildliche Darstellung des Harntraktes und die Beurteilung der Harnabflussverhältnisse (Zöllner 2001). Es handelt sich hierbei um eine dynamische Szintigrafie. Das Radiopharmakon wird zu 20 % in den Glomerula filtriert und zu 80 % über die Nierentubuli sezerniert.

Die Indikation zur Durchführung der Untersuchung war bei einer Nierenbeckenkelcherweiterung Grad \geq III zur Beurteilung der Partialfunktion und des Harnabflusses gegeben. Wenn die Frage nach der Nierenfunktion und nicht der Harnabfluss im Vordergrund stand, wurde bevorzugt eine DMSA-Szintigrafie durchgeführt.

Vor der Untersuchung wurde eine gute Hydrierung der Kinder entsprechend der Leitlinien der EANM sichergestellt (Gordon 2000). Dazu erhielten Kinder bis drei Jahre zwei Stunden vor Beginn der Untersuchung eine halbisotone Elektrolytlösung als Infusion von 20 ml/kg

KG in der 1. Stunde und weitere 10 ml/kg KG bis zum Untersuchungsende. Kinder über 3 Jahre bekamen zur Hydratation 30 min vor der Untersuchung 20ml/kg KG Tee (maximal 500 ml). Bei Bedarf erhielten die Patienten eine halbe bis eine Stunde vor Untersuchungsbeginn eine Sedierung mit Prothazin (1 Tropfen/kg KG).

Die Gabe des Radionukleotids erfolgte i.v. in der von der EANM empfohlenen Dosis (Lassmann et al. 2007). Die Aktivitätskonzentration in den Nieren, den Ureteren und der Harnblase wurde von der Injektion beginnend über einen Zeitraum von bis zu 50 Minuten registriert. Kinder mit bereits vorhandener Blasenfunktion wurden vor Untersuchungsbeginn aufgefordert, die Blase zu entleeren. Ein Blasenkatheter wurde bei kleineren Kindern nur in Ausnahmefällen eingesetzt, wie in den Leitlinien der EANM empfohlen (Gordon 2000).

Nach 20 Minuten erhielten alle Patienten eine an das Körpergewicht angepasste Dosis Furosemid i.v., Säuglinge erhielten 1 mg/kg KG und Kinder über 1 Jahr 0,5 mg/kg KG. Die Maximaldosis betrug 40 mg (Beetz 2001). Danach wurde weitere 30 Minuten abgeleitet.

Ausgewertet wurden die Partialfunktion der Nieren (Uptake in %), denen die Aktivitätskurve zwischen 60 und 100 Sekunden zugrunde gelegt wurde, sowie der Kurvenverlauf des Nuklidabflusses mit Bestimmung der Halbwertszeit nach Furosemidgabe.

Für die vorliegende Studie wurden nur die Werte der Partialfunktionen erfasst. Auch hier gilt als Grenzwert für die Normalwerte der Nierenfunktion ein Uptake von 45 % (Piepsz et al. 1999, Piepsz et al. 1998, Prigent et al. 1999).

2.6 Therapie des primären VUR

Die Therapie des VUR erfolgte in Abhängigkeit vom Alter, Schweregrad des Refluxes und Begleiterkrankungen der Patienten medikamentös oder operativ.

Die Indikation zur medikamentösen Therapie durch eine antibiotische Infektionsprophylaxe wurde an der Kinderklinik Jena gestellt bei

- Kindern bis zum zweiten Lebensjahr und einem VUR I - V,
- Kindern ab dem dritten Lebensjahr mit einem VUR I - III (evtl. auch IV. Grades unilateral),
- neonatalem VUR und
- bestehender Blasendysfunktion.

Als Medikament wurde bei Kindern bis zum dritten Lebensmonat Cefuroxim (10 mg/kg KG/Tag) eingesetzt. Ab dem dritten Lebensmonat war das Mittel der Wahl Nitrofurantoin (1 mg/kg KG/Tag). Als Alternative stand Trimethoprim (1 - 2 mg/kg KG/Tag) zur Verfügung. Die Medikamente wurden als Einzeldosis am Abend gegeben. Bei Säuglingen erfolgte die Gabe eventuell in zwei Einzeldosen.

Die Gabe der Prophylaxe wurde, wenn möglich, beibehalten, solange der VUR fortbestand. Bei persistierendem Reflux galt bei Jungen als Minimaldauer das vollendete zweite Lebensjahr, bei Mädchen wurde eine Gabe bis zum 6. Lebensjahr angestrebt.

Als primäre Indikationen für eine operative Therapie galten an der Kinderklinik Jena:

- ein VUR Grad IV mit Golflochstium bei einem Patienten > 2 Jahre,
- ein obstruktiver VUR,
- ein persistierender VUR Grad V,
- ein VUR > Grad II bei Doppelanlage und
- die Ablehnung der medikamentösen Therapie bei einem VUR Grad III - IV.

Dabei wurden verschiedene Techniken der offenen chirurgischen Operationsverfahren angewendet. War das Kind mindestens zwei Jahre alt und lag kein Golflochstium vor, wurde zumeist die Möglichkeit einer endoskopischen Therapie genutzt.

Traten unter der medikamentösen Therapie oder nach Absetzen der Prophylaxe bei einem VUR > Grad II rezidivierende Pyelonephritiden auf, bestand eine sekundäre Indikation zur operativen Therapie des Refluxes. Gleiches galt auch, wenn ein VUR > Grad III nach 2 - 4 Jahren medikamentöser Therapie persistiert oder es zu einer Narbenprogression oder Funktionsverschlechterung der Niere kam.

2.7 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt.

Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert und Median mit Variationsbreite.

Die Geschlechterverteilung wurde mittels des Chi-Quadrat-Einzeltests bezüglich ihrer Gleichheit, kontinuierliche Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p \geq 0,05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet. Beim Vergleich von zwei verbundenen, nicht normal verteilten Stichproben wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Parameter Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert zur Bewertung der sonografischen Daten zur Diagnostik eines Refluxes bzw. von Nierennarben wurden über Standard 2 x 2 Tafel bestimmt.

Die multivariaten Analysen wurden mit Hilfe der ordinalen Regression durchgeführt und die Odds Ratio (OR) mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervall (CI) ermittelt.

Die Berechnung der Spontanheilungsraten erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analysen. Als Testverfahren zum Vergleich der Heilungsraten wurde der Log Rank-Test verwendet. Die graphische Darstellung der Überlebenszeitverteilung erfolgte nach Kaplan-Meier in Form einer umgekehrten Summenhäufigkeitsfunktion. Die Überlebenszeitkurven geben an, nach welcher Zeit welcher Anteil der beobachteten Patienten weiterhin einen Reflux zeigte. Dabei

stellen die Darstellung der ersten Beobachtungsjahre der Überlebenskurven eine relativ genaue Schätzung dar, weil sie sich auf eine große Anzahl der Refluxeinheiten (RE) der Patienten stützt. Die Darstellung der Kurve für die letzten Jahre des Beobachtungszeitraumes beziehen sich nur auf wenige RE mit entsprechend langer Beobachtungszeit und sind deshalb mit einer größeren Ungenauigkeit behaftet.

In den weiteren graphischen Darstellungen wurden zum einen zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die 2fache Standardabweichung aufgeführt wurde. Zum anderen wurden Boxplots verwendet. In diesen sind die Kästen durch die 25. und 75. Perzentile begrenzt und der Median durch einen Querstrich innerhalb des Kastens gekennzeichnet. Der Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile entspricht dem Interquartilsabstand. Die Variationsbreite gibt die Spanne zwischen

kleinsten und größten gemessenen Wert wieder. Der Bereich der inneren Eingrenzung entspricht dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes über der 75. bzw. unter der 25. Perzentile. Dieser Bereich ist durch Whiskers eingegrenzt. Werte außerhalb der inneren Eingrenzung sind mit „*“ markiert und liegen bis zu einem Bereich des 3fachen Interquartilsabstandes über der 75. bzw. unterhalb der 25. Perzentile. Werte, die außerhalb dieses Bereiches liegen, sind mit „°“ gekennzeichnet.

Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakterisierung der Patienten

Bei Erstdiagnose waren die Kinder im Median 1,4 Jahre alt (1 Tag bis 17,1 Jahre). Die Altersverteilung der Patienten ist in Abb. 6 getrennt für Jungen und Mädchen dargestellt.

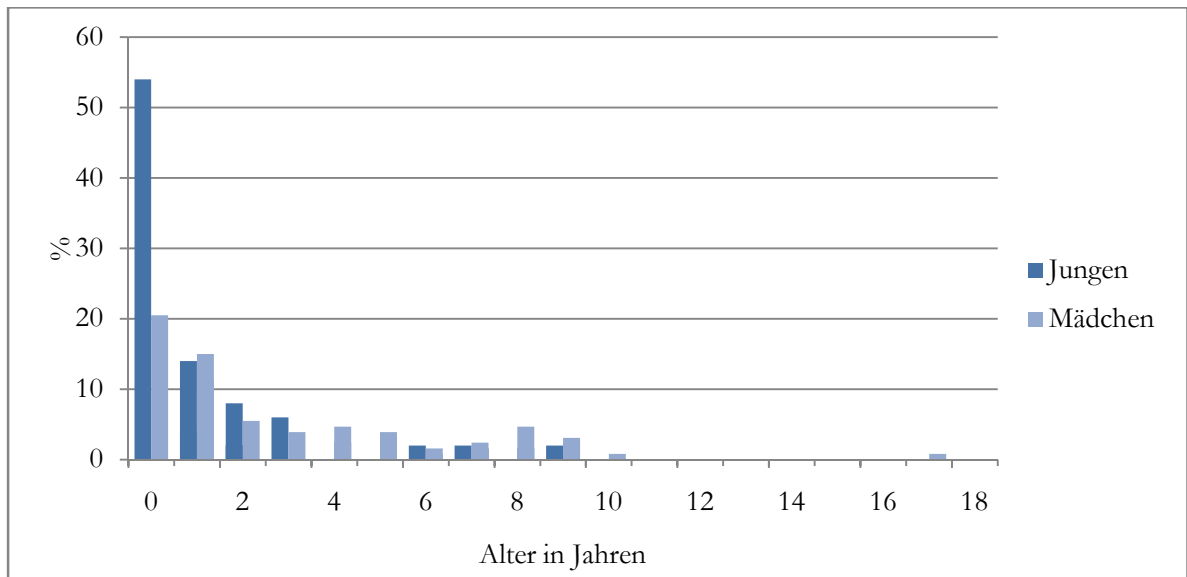


Abb. 6: Altersverteilung in Prozent der Jungen und Mädchen zum Diagnosezeitpunkt

127 Kinder (71,8 %) waren weiblich und 50 Kinder (28,2 %) männlich. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02$) in der Altersverteilung zwischen den Geschlechtern. Die männlichen Patienten waren bei Diagnosestellung im Median 5,6 Monate alt (1 Tag bis 9,4 Jahre), die Mädchen dagegen deutlich älter. Hier lag der Median bei 1,9 Jahren (10 Tage bis 17,1 Jahre).

Bei Diagnose wiesen 133 Kinder mindestens eine HWI in ihrer Anamnese auf, 44 Kinder zeigten keinen Hinweis auf eine Infektion der Harnwege.

Bei der Erfassung der HWI, wurde wie unter Abschnitt 2.3. beschrieben, zwischen Zystitiden und Pyelonephritiden unterschieden. Hierbei zeigten 110 Kinder (82,7 %) eine Pyelonephritis und 23 Kinder (17,3 %) eine Zystitis.

84 der Kinder (63,2 %) zeigten nur einen einmaligen Infekt in der Anamnese, wohingegen 49 Kinder (36,8 %) mindestens 2 Infekte aufwiesen.

Kinder ohne HWI waren zum Diagnosezeitpunkt signifikant jünger als Patienten mit HWI ($p = 0,001$). Das mediane Alter betrug bei den Erstgenannten 5,5 Monate (1 Tag bis 9,5 Jahre), während es bei Patienten mit HWI bei 18,1 Monaten (1 Monat bis 17,1 Jahre) lag.

Die Geschlechterverteilung der Patienten (Pat.) war zwischen den Gruppen signifikant verschieden ($p = 0,002$). Während in der Gruppe mit HWI die Mädchen deutlich überwogen (29 Jungen (21,8 %); 104 Mädchen (78,2 %)), waren in der Gruppe der Kinder ohne HWI die Geschlechter annähernd gleich verteilt (21 Jungen (47,7 %); 23 Mädchen (52,3 %)). Damit zeigte sich in der Gruppe der Kinder mit HWI ein Jungen : Mädchen Verhältnis (M : F) von 1 : 3,6, in der Gruppe der Kinder ohne HWI lag es bei 1:1,1.

In der Gruppe der Kinder ohne HWI wurden 71 % der Jungen (15 Pat.) und 43 % der Mädchen (10 Pat.) innerhalb der ersten 12 Lebensmonate diagnostiziert. In der Gruppe der Kinder mit HWI betraf dies nur 31 % der Jungen (9 Pat.) und 40 % der Mädchen (42 Pat.).

3.2 Refluxgrade

3.2.1 Befunde aller Patienten

Zwischen den Geschlechtern gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,01$) in der Ausprägung der Refluxes. Während bei den weiblichen Patienten die nicht dilatierenden Refluxes Grad I + II mit 44,9 % bei knapp der Hälfte der Patienten auftraten, waren es bei den Jungen vor allem hochgradige Refluxes Grad III - V mit 64 %.

Die Verteilungen der Refluxgrade zwischen den Geschlechtern sind im Einzelnen in Tabelle 1 gezeigt.

Tab. 1: Geschlechterverteilung und Gesamtanzahl der Refluxgrade der Patienten mit prozentualer Verteilung (bei bilateralem Reflux wurde der höhere Refluxgrad angegeben)

Refluxgrad	Pat. weiblich (%)	Pat. männlich (%)	Pat. gesamt (%)
I	4 (3,2)	5 (10)	9 (5,1)
II	53 (41,7)	13 (26)	66 (37,3)
III	54 (42,5)	17 (34)	71 (40,1)
IV	10 (7,9)	11 (22)	21 (11,9)
V	6 (4,7)	4 (8)	10 (5,6)
Gesamt	127	50	177

Betrachtet man anstatt der Patienten die Refluxeinheiten, dann fällt auch hier ein gleichartiger signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern auf ($p = 0,001$), wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2: Geschlechterverteilung und Gesamtanzahl der Refluxgrade der Refluxeinheiten mit prozentualer Verteilung

Refluxgrad	RE weiblich (%)	RE männlich (%)	RE gesamt (%)
I	11 (5,9)	11 (14,3)	22 (8,4)
II	84 (45,4)	21 (27,2)	105 (40,1)
III	66 (35,7)	22 (28,6)	88 (33,6)
IV	17 (9,2)	19 (24,7)	36 (13,7)
V	7 (3,8)	4 (5,2)	11 (4,2)
Gesamt	185	77	262

Die Verteilung aller Refluxgrade ist in Abbildung 7 dargestellt. Die nicht dilatierenden Reflux Grad I + II traten mit 48,5 % ungefähr gleich häufig auf wie die dilatierenden Reflux Grad III - V (51,5 %).

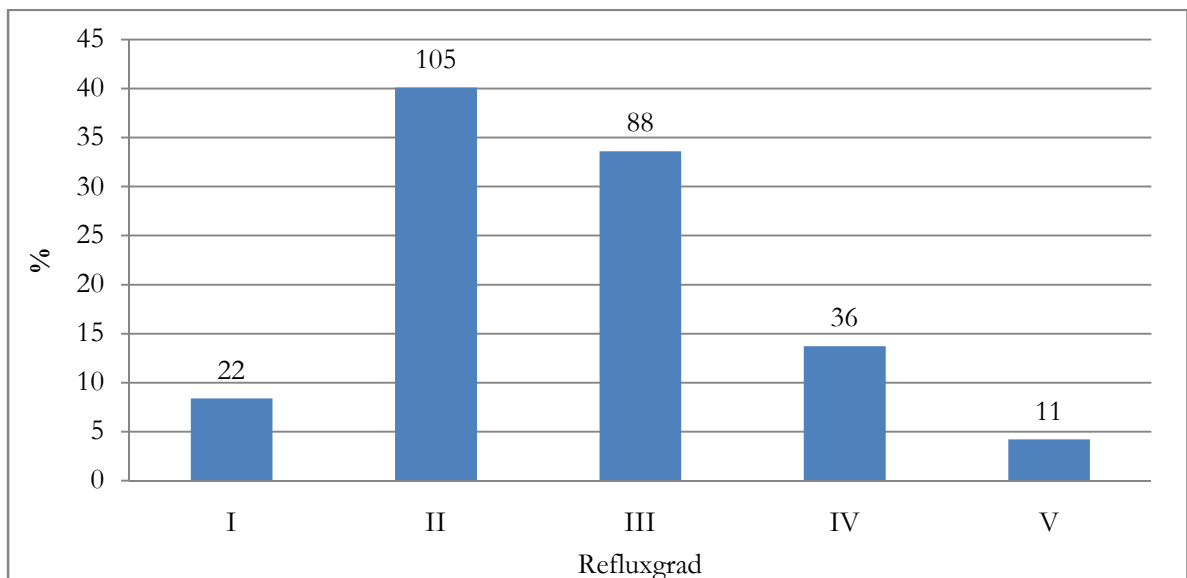


Abb. 7: Anzahl und prozentuale Verteilung der Refluxgrade aller Refluxeinheiten

61 Kinder (34,5 %) zeigten den Reflux in der rechten Niereneinheit, 31 Kinder (17,5 %) in der linken Niereneinheit und 85 Kinder (48 %) wiesen bilaterale Reflux auf. Damit wurden insgesamt 262 Niereneinheiten untersucht, wobei kein Seitenunterschied in der Ausprägung der Reflux feststellbar war ($p = 0,324$).

3.2.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI

Kinder der Gruppe ohne HWI zeigten signifikant häufiger ($p = 0,05$) hochgradige Reflux (I + II: 13 Pat., 29,5 %; III: 19 Pat., 43,2 %; IV + V: 12 Pat., 27,3 %), während bei Patienten mit HWI die Reflux vom Grad I + II überwogen (I + II: 62 Pat., 46,6 %; III: 52 Pat., 39,1 %; IV + V: 19 Pat., 14,3 %). Dabei traten in der Gruppe der Kinder ohne HWI die hochgradigen Reflux Grad IV + V bei Jungen nur etwas häufiger (7 Pat., 33 %) als bei Mädchen auf (5 Pat., 22 %). Diese 12 Patienten waren bei Diagnosestellung alle jünger als 12 Monate.

Der bilaterale Reflux überwog in der Gruppe der Kinder ohne HWI (unilateral: 19 Kinder (43,2 %), bilateral: 25 Kinder (56,8 %); 69 RE), während in der Gruppe der Kinder mit HWI dagegen mehr unilaterale (74 Kinder; 55,6 %) als bilaterale Reflux (59 Kinder; 44,4 %) zu finden waren (193 RE). Dieser erkennbare Unterschied zwischen den Gruppen erreichte allerdings keine Signifikanz ($p = 0,12$).

Betrachtet man die Verteilung der Refluxgrade für die RE der Kinder (Tab. 3) wird auch hier der Unterschied zwischen den zwei Gruppen deutlich ($p = 0,016$).

Tab. 3: Anzahl und prozentuale Verteilung der Refluxgrade der Patienten ohne und mit HWI

Refluxgrad	RE ohne HWI (%)	RE mit HWI (%)	Gesamt (%)
I	7 (10,1)	15 (7,8)	22 (8,4)
II	22 (32)	83 (43)	105 (40,1)
III	20 (29)	68 (35,2)	88 (33,6)
IV	13 (18,8)	23 (11,9)	36 (13,7)
V	7 (10,1)	4 (2,1)	11 (4,2)
Gesamt	69	193	262

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung war auch in der Betrachtung der RE der Kinder ohne HWI kein Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Refluxgrade festzustellen ($p = 0,3$). Die Jungen dieser Gruppe zeigten 14 RE (41 %) mit Grad I + II und 20 RE (59 %) Grad III - V, bei den Mädchen waren es respektive 15 RE (44 %) und 20 RE (56 %). Diese Verteilung zeigte sich dabei unabhängig vom Alter der Patienten zur Diagnosestellung.

Betrachtet man nur die Kinder, die bis zum 1. Lebensjahr diagnostiziert wurden (25 Kinder, 57 %), zeigten sich für Jungen bzw. Mädchen mit Grad I + II 8 RE (33 %) bzw. 3 RE (18 %) und für Grad III - V 16 RE (67 %) bzw. 14 RE (82 %).

Kinder mit einem HWI in der Anamnese unterschieden sich dagegen signifikant ($p = 0,004$) zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Verteilung der Refluxgrade. Jungen zeigten häufiger hochgradige Refluxe (Grad III und IV + V jeweils 8 Pat., 28 %) als Mädchen (Grad III: 44 Pat. 42 %, Grad IV + V: 11 Pat., 11 %).

3.3 Therapie

Die Indikationen, Medikamente und Dosierungen für eine medikamentöse Therapie des VUR an der Kinderklinik Jena wurden unter Abschnitt 2.6. beschrieben.

In einigen Fällen wurde die antibiotische Prophylaxe allerdings von den Eltern abgelehnt. 165 der erfassten Kinder erhielten eine Prophylaxe, 12 Kinder erhielten keine Antibiotikatherapie.

Von den 12 Kindern ohne Antibiotikatherapie zeigten 6 Kinder (3 Jungen im Alter zur Diagnose von 0,5 - 1,5 Jahren, 3 Mädchen von 3,1 - 10,5 Jahren) in ihrer Anamnese schon mindestens eine Harnwegsinfektion. Die anderen 6 Kinder, die keine Prophylaxe erhielten, fielen in die Gruppe der Patienten ohne HWI. Hierbei waren 5 Jungen und 1 Mädchen betroffen, die bei Diagnosestellung zwischen 2,5 und 6 Jahren alt waren. 4 der 12 Kinder wurden im Verlauf operiert, ein Kind beidseits.

Die mediane Einnahmedauer der antibiotischen Prophylaxe betrug 2,1 Jahre. 129 Kinder zeigten in diesem Zeitraum keine Harnwegsinfektionen. Bei 36 Kindern (21,8 %) kam es zu einer Durchbruchinfektion. Betroffen waren davon in die Gruppe ohne HWI 8 Patienten (21,6 %) bzw. in der Gruppe mit HWI 28 Patienten (21,9 %). Von diesen Kindern zeigten 8,5 % (14 Patienten: 2 ohne HWI, 12 mit HWI) rezidivierende HWI unter der Prophylaxe.

37 Patienten (20,9 %) wurden entsprechend der unter 2.6. genannten Indikationen operiert. Bei 12 Kindern (32,4 %) erfolgte eine Operation beidseits, entweder in einer Sitzung oder zweizeitig. Insgesamt wurden 49 (18,7 %) der 262 Refluxeinheiten operiert. Diese Operationen betrafen in 18 Fällen (39,2 %) die rechte und in 31 Fällen (60,8 %) die linke Niere. Die operierten Refluxeinheiten zeigten zuvor folgende Refluxgrade: Grad I + II: 13 (26,5 %), Grad III: 19 (38,8 %); Grad IV + V: 17 (34,7 %).

Die Operationshäufigkeit in den zwei Patientengruppen ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Anzahl und prozentuale Verteilung der operierten Patienten und RE für die Gruppen der Kinder ohne und mit HWI

Operiert	Anzahl Patienten (%)	Anzahl RE (%)
ohne HWI	7 (15,9)	8 (11,6)
mit HWI	30 (22,6)	41 (21,2)
Gesamt	37 (20,9)	49 (18,7)

3.4 Sonografie

3.4.1 Befunde aller Patienten

Das Volumen von 65 Nieren (18,4 %) war im ersten erfassten Ultraschall auf oder unter der 3. Perzentile und damit auffällig zu klein. Davon waren 54 Nieren (83 %) von einem Reflux betroffen. Ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer HWI war nicht festzustellen (ohne HWI: 14 RE (20,3 %); mit HWI: 40 RE (20,7 %)).

Harntransportstörungen (HTS) zeigten 118 Nieren (33,3 %). Es wurden vor allem niedriggradige HTS gefunden, davon 46 Nieren (12,9 %) mit einer HTS I. Grades und 57 Nieren (16,1 %) mit einer HTS II. Grades. HTS Grad III bzw. Grad IV zeigten 13 (3,7 %) bzw. 2 Niereneinheiten (0,6 %).

Eine Dilatation des Ureters ≥ 6 mm im Durchmesser (Ureterdilatation Grad 1) wurde bei 57 (16,1 %) der 354 untersuchten Niereneinheiten gefunden. Einen Durchmesser ≥ 10 mm (Ureterdilatation Grad 2) wiesen 23 Ureteren (6,5 %) auf.

Im Ultraschall zeigten 39 Nieren (11 %) Narben, 32 dieser Nieren zeigten einen Reflux. In den zwei Patientengruppen waren prozentual gleich viele RE betroffen (9 RE (13 %) ohne HWI; 23 RE (12 %) mit HWI). Bei 24 Nieren (6,8 %) war die kortikomeduläre Differenzierung verwaschen oder ganz aufgehoben (davon 20 Nieren mit Reflux). Während dies in der Gruppe der Kinder ohne HWI auf 14,5 % (10 RE) zutraf, traten diese Befunde in der Gruppe mit HWI mit 5,2 % (10 RE) signifikant seltener auf ($p = 0,02$).

Zwischen den in der Sonografie gefundenen Narben und der verwaschenen bzw. aufgehobenen Mark-Rinden-Differenz (MRD) war ein signifikanter ($p = 0,01$), mittlerer gleichsinniger Zusammenhang ($r = 0,3$ nach Pearson) festzustellen.

3.4.2 Korrelation mit dem Schweregrad des Refluxes

Insbesondere für den klinischen Alltag ist der Zusammenhang zwischen dem Refluxgrad und dem Grad der HTS bzw. Ureterdilatation bedeutsam.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen dem Grad der HTS und der Schwere des Refluxes gefunden werden. 10 Niereneinheiten (66,6 %) mit HTS > Grad II wurden bei Kindern mit einem Reflux > Grad II gefunden. Allerdings wurden bei 164 Niereneinheiten, die in der MCU bzw. MCS einen Reflux aufwiesen, keine HTS im vorherigen Ultraschall festgestellt. Davon zeigten 74 einen Reflux III. - V. Grades. Die genaue Aufteilung der gefundenen Schweregrade der Harntransportstörung auf die Refluxgrade ist in Abbildung 8 gezeigt.

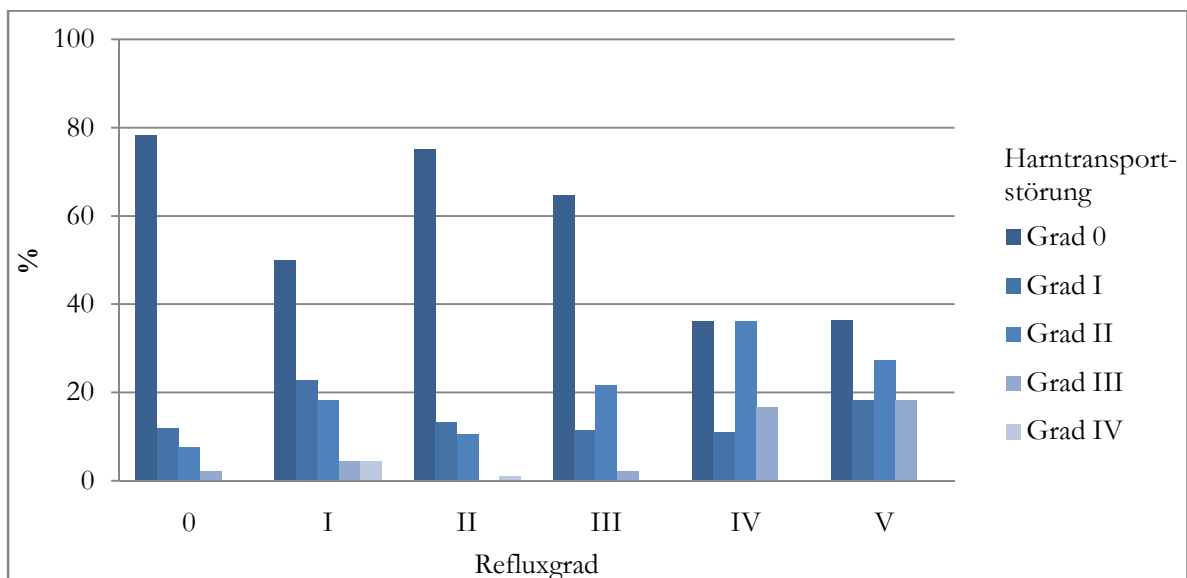


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der in der Sonografie diagnostizierten Harntransportstörung auf die in der MCU bzw. MCS gefundenen Refluxgrade

Die Sensitivität der Bestimmung der HTS zur Feststellung eines Refluxes in dieser Population betrug 37 %, mit einer Spezifität von 78 %. Der positive Vorhersagewert (VW) betrug 83 %, der negative VW 31 %. Bei einem normalen Ultraschall konnte nicht von einer Refluxfreiheit ausgegangen werden.

Auch der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ureterdilatation und dem Refluxgrad war signifikant ($p < 0,01$). 209 Niereneinheiten zeigten im Ultraschall allerdings nur eine Ureterdilatation unter 6 mm (Grad 0) bzw. keine Dilatation, obwohl sie einen Reflux hatten. 93 (44,4 %) dieser Niereneinheiten wiesen einen hochgradigen Reflux auf. 23 Ureteren wurden mit einer Ureterdilatation ≥ 10 mm beschrieben (Grad 2). 21 (91,3 %) dieser

Niereneinheiten zeigten in der folgenden MCU bzw. MCS einen Reflux > Grad II. Dargestellt sind diese Ergebnisse in der Abbildung 9.

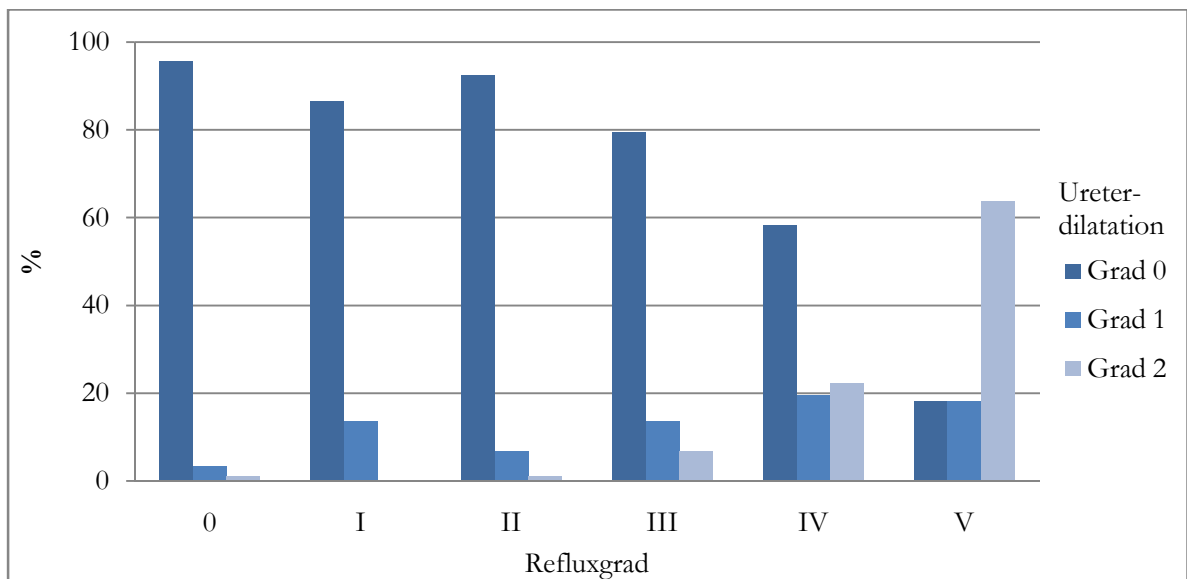


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der in der Sonografie diagnostizierten Ureterdilatation (Grad 0: < 6 mm, Grad 1: 6 - 10 mm, Grad 2: >10 mm) auf die in der MCU bzw. MCS gefundenen Refluxgrade

Auch bei dieser Methode war die Sensitivität für den Nachweis eines Refluxes mit 20 % sehr gering. Die Spezifität betrug dagegen 96 % (positiver VW: 93 %, negativer VW: 30 %). Ein dilatierter Ureter unter 6 mm bzw. keine Dilatation des Ureters im Ultraschall war kein guter Prädiktor für das Fehlen eines Refluxes.

3.5 Szintigrafie

3.5.1 Befunde aller Patienten

3.5.1.1 Nierennarben

130 Patienten erhielten mindestens eine Szintigrafie-Untersuchung, davon 118 Kinder eine DMSA-Szintigrafie und 12 Kinder eine MAG3-Szintigrafie.

In der DMSA-Szintigrafie konnte somit für insgesamt 236 der 354 Nieren ein Score nach Piepsz bestimmt werden. 58 dieser Niereneinheiten zeigten keinen Reflux. Allerdings wiesen auch hier 10 Nieren (17,2 %) einen pathologischen Befund in der Szintigrafie auf. Somit wurden 178 (17,3 %) der insgesamt 262 RE mit der DMSA-Szintigrafie untersucht. 72 RE (40,5 %) zeigten einen pathologischen Befund (Tab. 5 und Abb. 10).

Tab. 5: Anzahl und prozentuale Verteilung der Patienten und RE auf den in der DMSA Szintigrafie ermittelten Grad der Nierenschädigung nach dem Score von Piepsz

DMSA Score	Patienten (%)	RE (%)
0	54 (45,8)	106 (59,5)
1	11 (9,3)	16 (9)
2	4 (3,4)	5 (2,8)
3	22 (18,6)	23 (12,9)
4a	10 (8,5)	11 (6,2)
4b	17 (14,4)	17 (9,6)
Gesamt	118 (100)	178 (100)

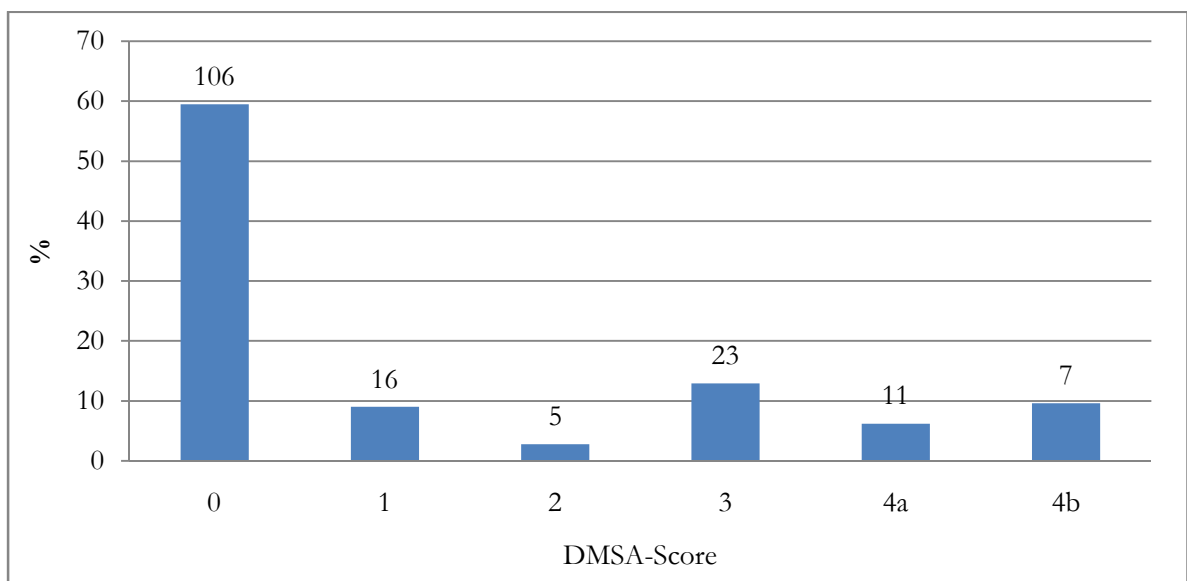


Abb. 10: Anzahl und prozentuale Verteilung der RE aller Patienten auf den in der DMSA-Szintigrafie ermittelten Score nach Piepsz

In der Verteilung der Schweregrade der Nierenschädigung in Abhängigkeit vom Refluxgrad ist ein deutlicher Trend erkennbar ($p = 0,07$). Die schwereren Nierenschäden wurden in der Szintigrafie vermehrt in der Gruppe der RE mit hochgradigem Reflux nachgewiesen. So zeigten 22 % der RE mit einem Refluxgrad I + II einen Score > 2 , während es in der Gruppe der Refluxgrade III - V 34 % waren. Dagegen wurde eine Schädigung mit Score 0 bzw. 1 + 2 bei Grad I + II bei 68 % bzw. 20 % gefunden, bei Grad III - V bei 54 % bzw. 1 %. Die genaue Verteilung der Refluxgrade auf die gefundenen Schweregrade der Nierenschädigung ist in Tab. 6 dargestellt.

Tab. 6: Verteilung der Refluxgrade der RE aller Pat. auf die in der DMSA-Szintigrafie ermittelten Score nach Piepsz

DMSA-Score	Refluxgrad					
	0 (n = 58)	I (n = 14)	II (n = 67)	III (n = 61)	IV (n = 28)	V (n = 8)
1	3	1	7	5	1	1
2	4	0	0	5	0	0
3	2	0	8	9	5	1
4a	1	0	3	4	2	2
4b	0	3	4	5	4	1
Insgesamt	10 (17,2 %)	4 (21,4 %)	22 (32,8 %)	28 (45,9 %)	12 (46,4 %)	5 (62,5 %)

Bei Nieren mit einem Refluxgrad I + II trat signifikant ($p = 0,01$) seltener eine Nierenschädigung auf (26 RE, 32 %) als bei RE mit einem Refluxgrad III - V (45 RE, 47 %). Die Abbildung 11 zeigt dies deutlich.

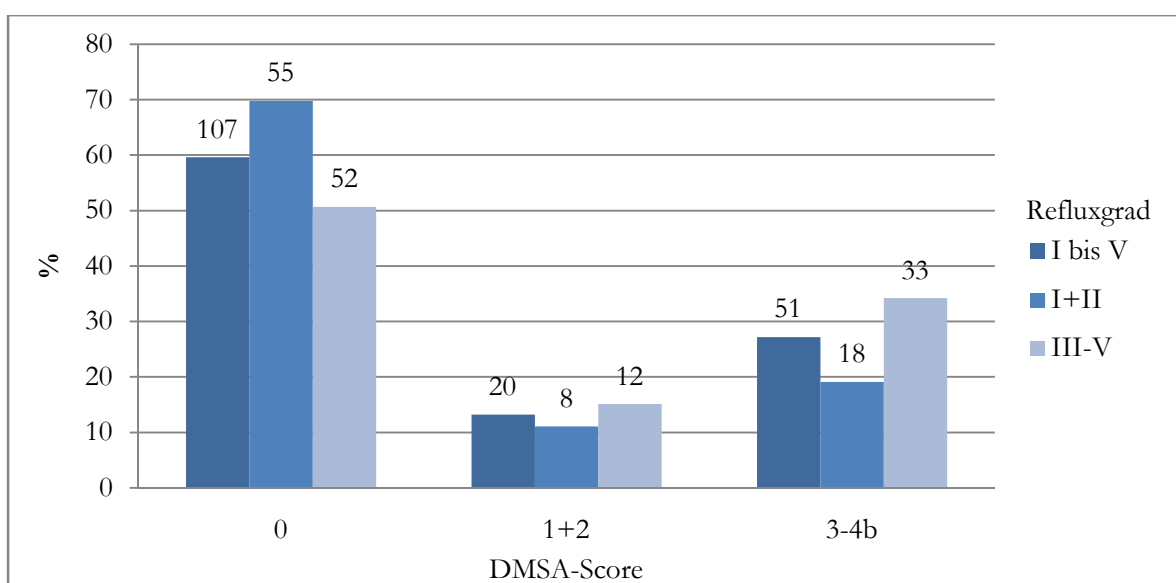


Abb. 11: Anzahl und prozentuale Häufigkeit des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz für niedriggradige (Grad I + II) und hochgradige (Grad III - V) Refluxe

3.5.1.2 Seitengetrennte Nierenfunktion

Für 130 Patienten lagen prozentuale Werte für die seitengetrennte Nierenfunktion (Uptake) der Nieren vor. Die Daten von 13 Patienten wurden allerdings nicht in die Auswertung einbezogen, da sie beidseits Nierenschäden in der Szintigrafie aufwiesen und somit der prozentuale Uptake der Nieren keinen Rückschluss mehr auf die echte Nierenfunktion zulässt. Somit wurden Daten von 117 Patienten in die Auswertungen einbezogen, wobei jeweils der

schlechtere Wert der beiden Nieren angegeben und zur statistischen Auswertung genutzt wurde.

Im Mittel lag der Uptake bei $41,5 \pm 10,7$ %. Der Median betrug 46 %. 58 Kinder (44,6 %) zeigten einen Uptake < 45 % (Abb. 12).

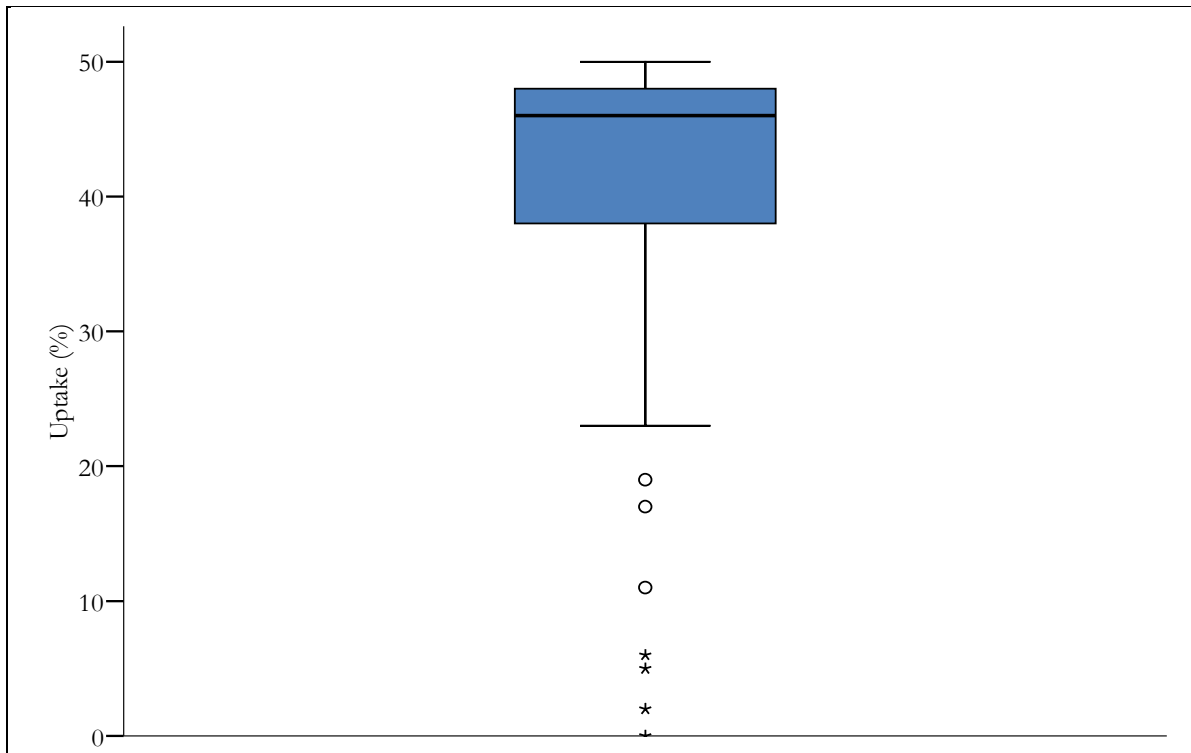


Abb. 12: Boxplotdarstellung des Uptakes der schlechteren Niere der Patienten

3.5.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI

3.5.2.1 Nierennarben

Eine Szintigrafie erhielten 34 Kinder ohne HWI (DMSA-Szintigrafie: 26, MAG 3 Szintigrafie: 8) bzw. 96 Kinder mit HWI (DMSA-Szintigrafie: 92, MAG 3-Szintigrafie: 4). Von den Patienten ohne HWI erkrankte kein Kind an einer Harnwegsinfektion bevor die Szintigrafie durchgeführt wurde.

Einen Score nach Piepsz > 0 zeigten 17 (65 %) von 26 Kindern bzw. 17 der 42 RE (41 %) ohne HWI. In der Gruppe der Kinder mit HWI waren es 47 von 92 Patienten (51 %) bzw. 55 von 136 RE (41 %). In beiden Gruppen überwog bei Patienten mit Schädigung der Nieren der bilaterale Reflux (Kinder ohne HWI 59 %, Kinder mit HWI 51 %).

Für die RE der Patienten ist die Verteilung des DMSA-Scores in der Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7: Anzahl und prozentuale Verteilung der RE von Patienten ohne und mit HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

DMSA Score	RE ohne HWI (%)	RE mit HWI (%)
0	25 (59,6)	81 (59,5)
1	3 (7,1)	13 (9,6)
2	0	5 (3,6)
3	7 (16,7)	16 (11,8)
4a	3 (7,1)	8 (5,9)
4b	4 (9,5)	13 (9,6)
Gesamt	42	136

Im Vergleich der beiden Gruppen von Kindern ist kein signifikanter Unterschied ($p = 0,55$) in Bezug auf den Schweregrad der Nierenschädigung zu finden. Als Trend ist jedoch zu erkennen, dass Kinder ohne HWI vermehrt schwerere Nierenschäden in der DMSA-Szintigrafie aufwiesen (Abbildung 13).

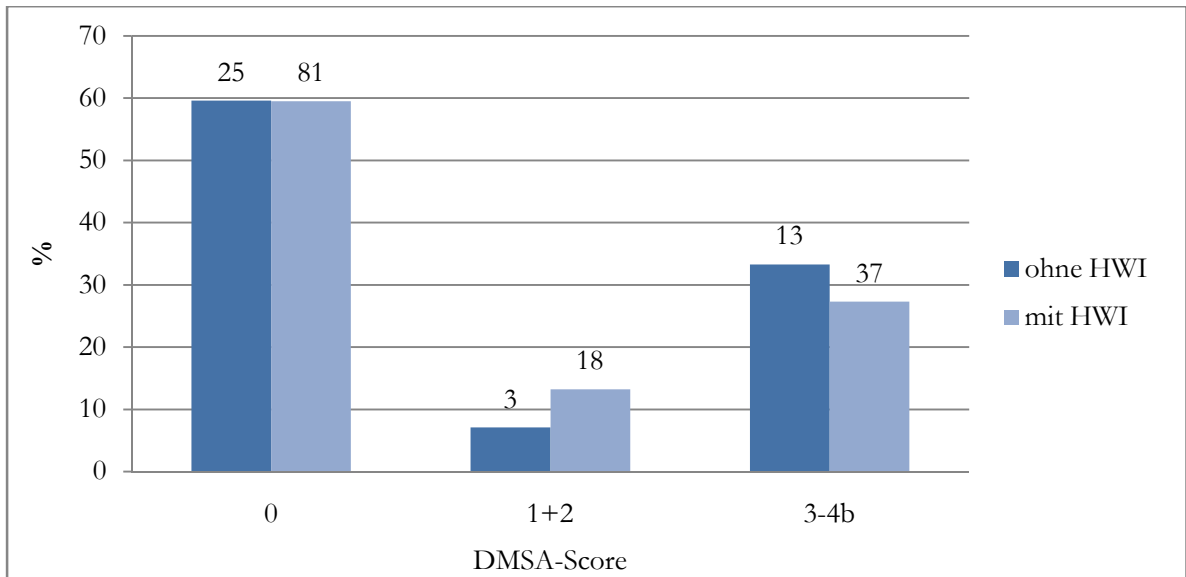


Abb. 13: Anzahl und prozentuale Verteilung der RE von Patienten ohne und mit HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

In der Gruppe der Kinder ohne HWI konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung der RE mit Zeichen einer Nierenschädigung festgestellt werden. Von den 13 Jungen (20 RE) und 13 Mädchen (22 RE) mit einer DMSA-Szintigrafie in dieser Gruppe zeigten sowohl 8 RE der Jungen (40 %), als auch 8 RE der Mädchen (36 %) einen Score > 0. Allerdings traten bei Jungen häufiger hochgradige Schäden auf (3 RE (15 %) Score 3, 4 RE (20 %) Score 4a + 4b) als bei den Mädchen (4 RE (18 %) Score 3, 2 RE (9 %) Score 4a + 4b).

Eine Korrelation zwischen dem Refluxgrad und der Schwere der Nierenparenchymschäden konnte in der Gruppe der Kinder ohne HWI nicht nachgewiesen werden ($p = 0,85$). Bei Vorliegen einer Nierenschädigung überwog sowohl bei den niedriggradigen (Grad I + II), als auch bei hochgradigen Refluxen (Grad III - V) der Score 3 bis 4b (85 % bzw. 80 %). Die genauen Daten für diese Patientengruppe sind in Tabelle 8 und der zugehörigen Abbildung 14 dargestellt.

Tab. 8: Verteilung der Refluxgrade der RE der Kinder ohne HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

DMSA-Score	Refluxgrad				
	I	II	III	IV	V
0	3	8	5	6	3
1	0	1	1	0	1
2	0	0	0	0	0
3	0	4	2	0	1
4a	0	0	1	1	1
4b	2	0	1	1	0
Gesamt	5	13	10	8	6

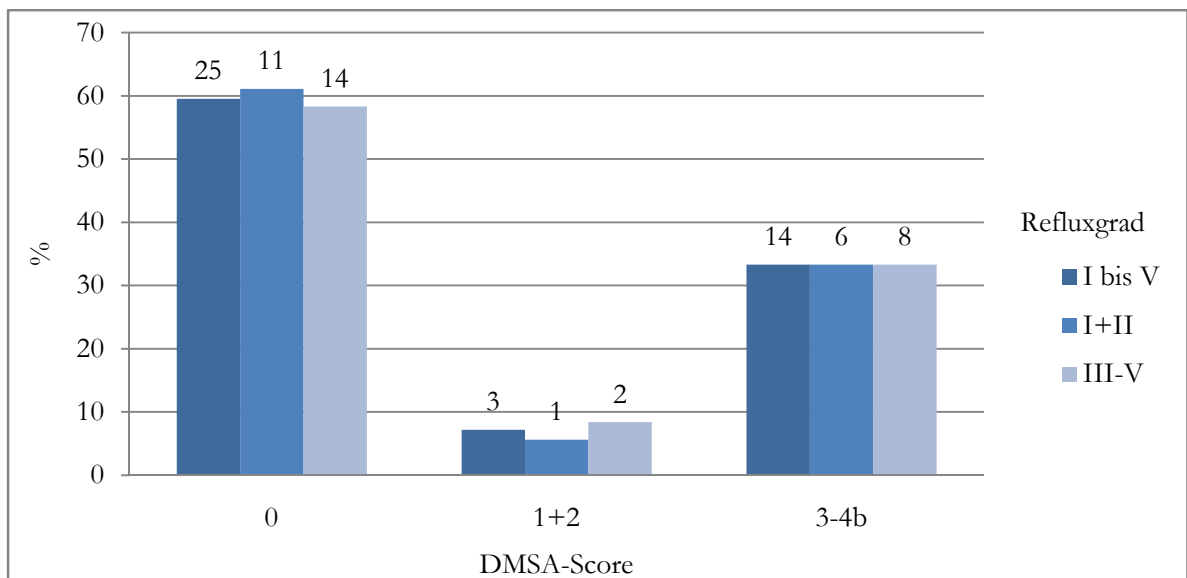


Abb. 14: Anzahl und prozentuale Verteilung der Refluxgrade der RE von Kindern ohne HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

Im Gegensatz dazu war in der Gruppe der Kinder mit HWI ein Trend ($p = 0,069$) zur schwereren Nierenschädigung bei hochgradigen Refluxgraden sichtbar. Bei den Refluxgraden I + II zeigten sich Schädigungen mit einem Score 3 - 4b nur bei 12 RE (19 %), während dies bei RE mit einem Refluxgrad III - V 25 RE (34,2 %) betraf.

In Tabelle 9 und Abbildung 15 ist die genaue Verteilung der Schweregrade der Nierenschädigungen auf die Refluxgrade für diese Patientengruppe dargestellt.

Tab. 9: Verteilung der Refluxgrade der RE der Kinder mit HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

DMSA-Score	Refluxgrad				
	I	II	III	IV	V
0	7	37	28	9	0
1	1	6	4	2	0
2	0	0	5	0	0
3	0	4	7	5	0
4a	0	3	3	1	1
4b	1	4	4	3	1
Gesamt	9	54	51	20	2

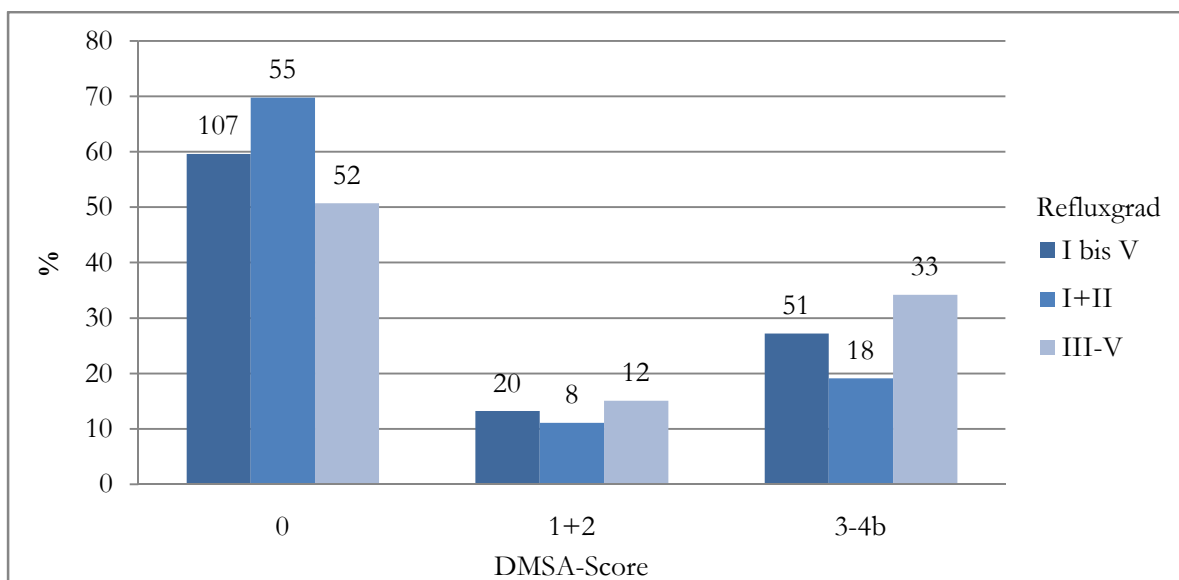


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der Refluxgrade der RE von Kindern mit HWI auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz

3.5.2.2 Seitengetrennte Nierenfunktion

Kinder mit HWI zeigten signifikant ($p = 0,01$) bessere Partialfunktionen als die Patienten der Gruppe ohne HWI. Während Kinder mit Infektion im Median einen Uptake im Normalbereich (47 %) aufwiesen, lag er in der anderen Gruppe nur bei 43 % (Tab. 10 und Abb. 16).

In der Gruppe der Kinder ohne HWI zeigten einen Uptake $< 45 \%$ 19 Kinder (56 %), $< 30 \%$ 7 Kinder (21 %) und $< 10 \%$ 2 Kinder (6 %). Für Kinder mit Infektion lagen diese Anteile bei 58 (45 %), 7 (7 %) und 1 Patienten (1 %).

Tab. 10: Mittelwert mit Standardabweichung und Median des Uptakes der Patienten sowie Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Patienten mit einem Uptake < 45 % für Kinder ohne und mit HWI und die Gesamtanzahl der Patienten

DMSA-Uptake	HWI		Gesamt
	ohne	mit	
Mittelwert in %	36,7	43,5	41,5
Standardabweichung in %	14,4	8,1	10,7
Median in %	43	47	46
Pat. mit Uptake < 45 %	19 (56 %)	39 (41 %)	58 (44,6 %)

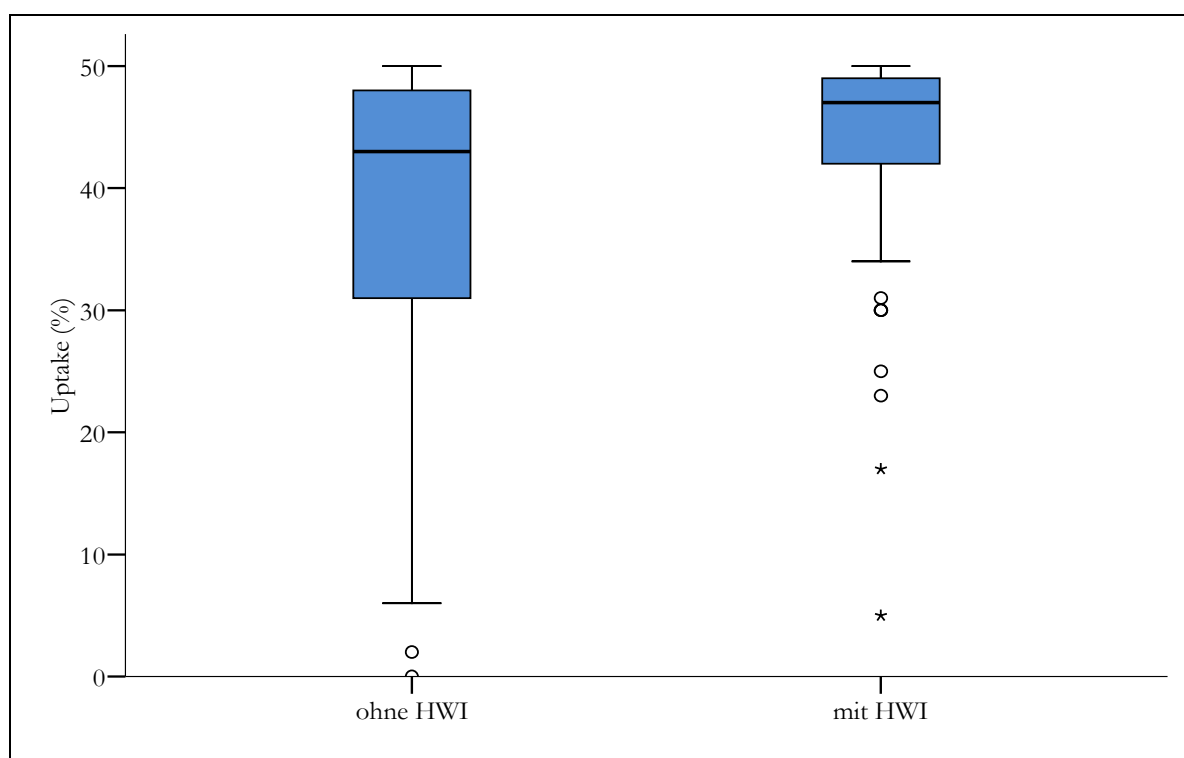


Abb. 16: Boxplotdarstellung des Uptakes der Patienten ohne und mit HWI. Zur Auswertung wurde jeweils der schlechtere Wert beider Nieren eines Patienten herangezogen

3.5.3 Patienten mit Harnwegsinfektion ohne hypoplastische Nieren

In der Auswertung der Ergebnisse der beiden Patientengruppen muss berücksichtigt werden, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass auch in der Gruppe der Kinder mit Harnwegsinfektionen Kinder mit einer kongenitalen Parenchymschädigung eingeschlossen wurden. Es ist möglich, dass hier schon vor dem Auftreten der HWI Nierenschäden bestanden, die aber vor der Refluxdiagnose nicht erkannt worden sind.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse in dieser Hinsicht möglichst zu verhindern, wurden im Folgenden die Kinder ermittelt, die in der Sonografie bei Diagnosestellung der ersten HWI ein Nierenvolumen auf oder unter der 3. Perzentile zeigten. Die Verkleinerung der Niere lag

somit schon vor der Infektion und unabhängig von der HWI vor. Es ist bekannt, dass es sich bei diesen zu kleinen, hypoplastischen Nieren meist um kongenitale Schädigungen handelt (Hiraoka et al. 1997, Polito et al. 2000, Stock et al. 1998, Wallin und Bajc 1994).

38 Kinder bzw. 40 RE der Gruppe mit HWI zeigten ein Nierenvolumen auf oder unter der 3. Perzentile. Davon zeigten 11 Kinder mit 12 RE (30 %) einen Reflux IV. und V. Grades. Die Verteilung der Schweregrade in der Patientengruppe ohne HWI verschob sich damit nach Ausschluss der oben genannten Patienten zugunsten der leichteren Refluxes (Abb. 17).

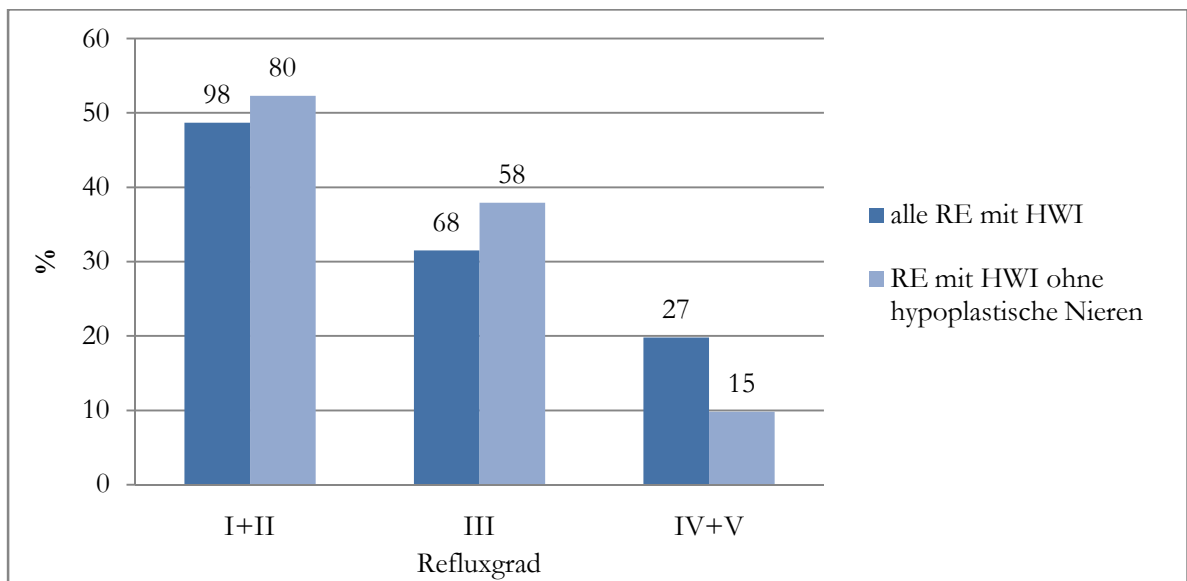


Abb. 17: Anzahl und prozentuale Verteilung der Refluxgrade der RE für alle Patienten mit HWI und für Patienten mit HWI unter Ausschluss, jener Patienten, die in der ersten Sonografie eine Niere mit einem Volumen \leq der 3. Perzentile zeigten

Von den 38 Patienten mit hypoplastischen Nieren in der Gruppe der Kinder mit HWI erhielten 26 Kinder (27 RE) eine DMSA-Szintigrafie. Nach Ausschluss dieser RE aus der Auswertung waren noch 36 RE (33 %) mit HWI mit einem Score nach Piepsz > 0 zu finden. Diese verteilten sich wie folgt: Score 1: 11 %; Score 2: 3,7 %; Score 3: 8,3 %; Score 4a: 5,5 %; Score 4b : 4,6 %.

Die neue Verteilung der Refluxgrade auf den Grad der Schädigung der Nieren ist in der Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11: Verteilung der Refluxgrade der RE auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz für Patienten mit HWI mit einem Nierenvolumen > der 3. Perzentile in der ersten Sonografie. In Klammern sind jeweils die Veränderungen zur Gesamtgruppe der Patienten mit HWI angegeben

DMSA Score	Refluxgrad					Gesamt
	I	II	III	IV	V	
0	7	34 (-3)	26 (-2)	6 (-3)	0	73 (-8)
1	1	6	4	1 (-1)	0	12 (-1)
2	0	0	4 (-1)	0	0	4 (-1)
3	0	3 (-1)	5 (-2)	1 (-4)	0	9 (-7)
4a	0	2 (-1)	2 (-1)	1	1	6 (-2)
4b	1	0 (-4)	3 (-1)	1 (-2)	0 (-1)	5 (-8)

In Tabelle 11 zeigt sich deutlich, dass die von der Auswertung ausgeschlossenen Kinder mit hypoplastischen Nieren vor allem hochgradige Nierenschäden mit einem Score von 3 - 4b in der Szintigrafie aufwiesen (17 von 27 RE, 63 %).

Vergleicht man die Nierenschäden in der Gruppe der Kinder mit HWI unter Ausschluss der Kinder mit hypoplastischen Nieren mit der Gruppe der Kinder ohne HWI erreicht der Unterschied in der Verteilung weiterhin keine Signifikanz ($p = 0,22$). Allerdings war der zuvor im Abschnitt 3.6.2.1 beschriebene Trend noch stärker erkennbar. In beiden Gruppen waren ungefähr gleich häufig keine Anzeichen für eine Nierenschädigung zu finden. Traten allerdings Nierenschäden auf, zeigten Kinder ohne vorherige HWI häufiger schwerere Nierenschädigungen (Tab. 12 und Abb. 18).

Tab. 12: Anzahl und prozentuale Verteilung des DMSA-Scores nach Piepsz im Vergleich der RE der Patienten ohne HWI und RE der Patienten mit HWI unter Ausschluss jener Kinder, die in der ersten Sonografie eine Niere mit einem Volumen \leq der 3. Perzentile zeigten

	DMSA-Score		
	0 (%)	1 + 2 (%)	3 - 4b (%)
ohne HWI	25 (59,6)	3 (7,1)	14 (33,3)
mit HWI	73 (67)	16 (14,7)	20 (18,3)
Gesamt	99	19	36

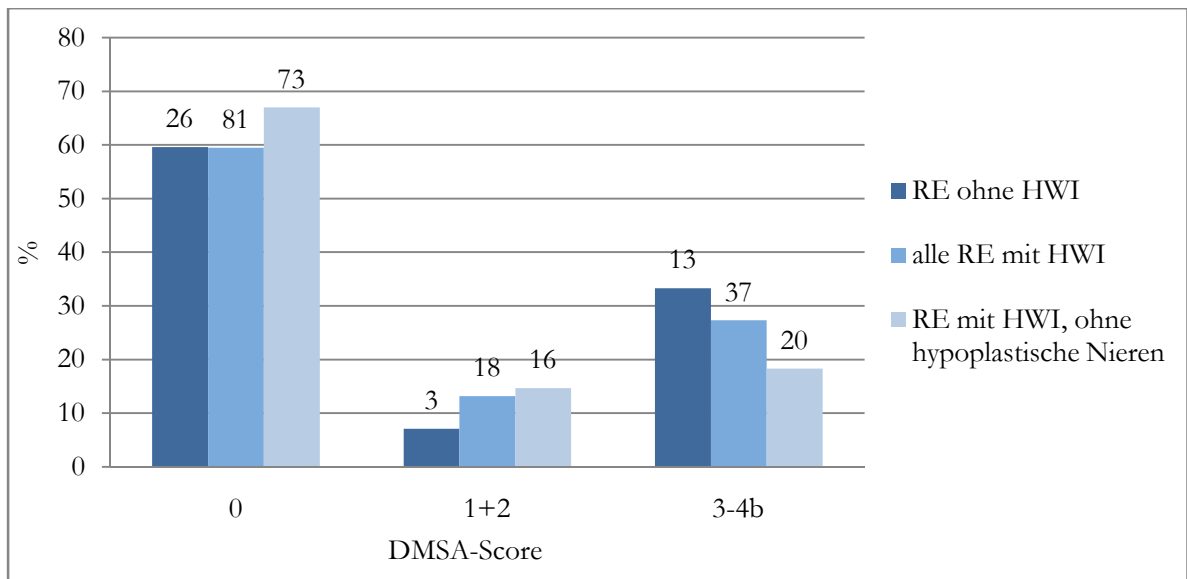


Abb. 18: Prozentuale Verteilung der RE auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz für die Gruppender Kinder ohne HWI, mit HWI und mit HWI aber unter Ausschluß jener, die in der ersten Sonografie eine Niere mit einem Volumen \leq der 3. Perzentile zeigten

3.5.4 Korrelation der Nierenschäden mit dem Alter zur Diagnose

Anhand des ermittelten DMSA-Scores wurde die Abhängigkeit des Grades der Nierenschädigung vom Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt untersucht.

RE von Kindern mit einem Alter bis zu sechs Monaten zeigten signifikant ($p = 0,05$) niedriggradigere und insgesamt weniger Schäden (23 %) als Kinder, die zum Diagnosezeitpunkt älter als 6 Monate waren (46 %), wie in Tab.16 und Abb.19 dargestellt ist.

Tab. 13: Anzahl und prozentuale Verteilung des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz für RE von Kindern mit einem Alter ≤ 6 bzw. > 6 Monate zum Zeitpunkt der Refluxdiagnose

DMSA Score	Anzahl Alter ≤ 6 Monate	> 6 Monate
0	30 (77 %)	76 (54 %)
1 + 2	2 (5 %)	19 (14 %)
3 - 4b	7 (18 %)	44 (32 %)
Gesamt	39	139

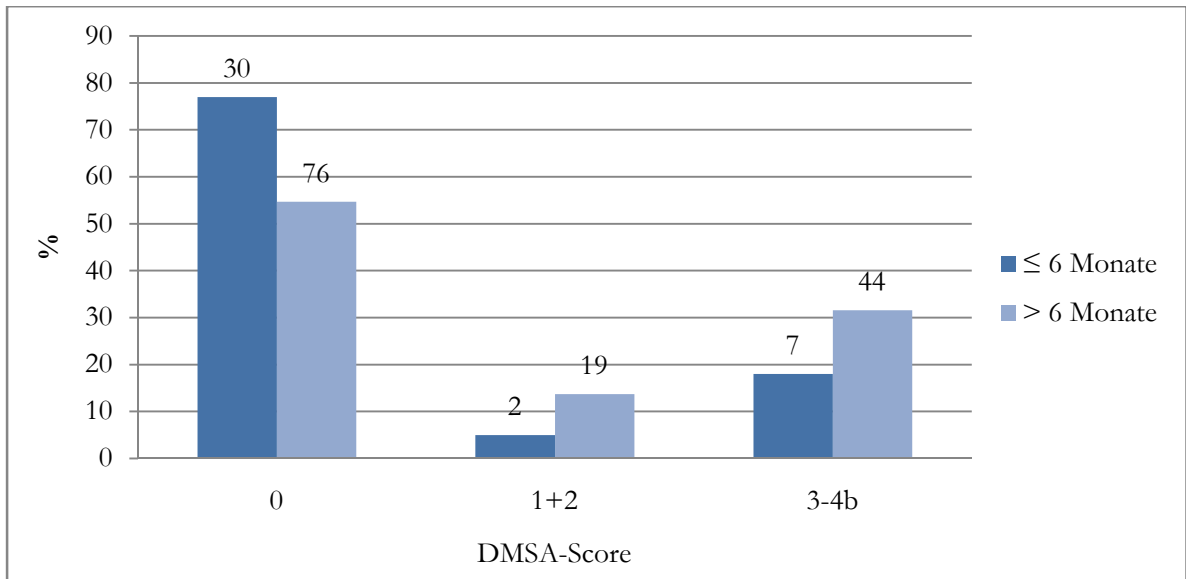


Abb. 19: Prozentuale Verteilung des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz für RE von Kindern mit einem Alter \leq bzw. $>$ 6 Monate zum Zeitpunkt der Refluxdiagnose

Betrachtet man diesen Zusammenhang allerdings differenziert für die zwei Patientengruppen, wird deutlich, dass diese Korrelation des Schweregrades der Nierenschädigung mit dem Alter nur bei Kindern mit HWI ($p = 0,05$, Abb.20), nicht aber bei Kindern ohne HWI ($p = 0,34$) zu finden war (Tab. 14).

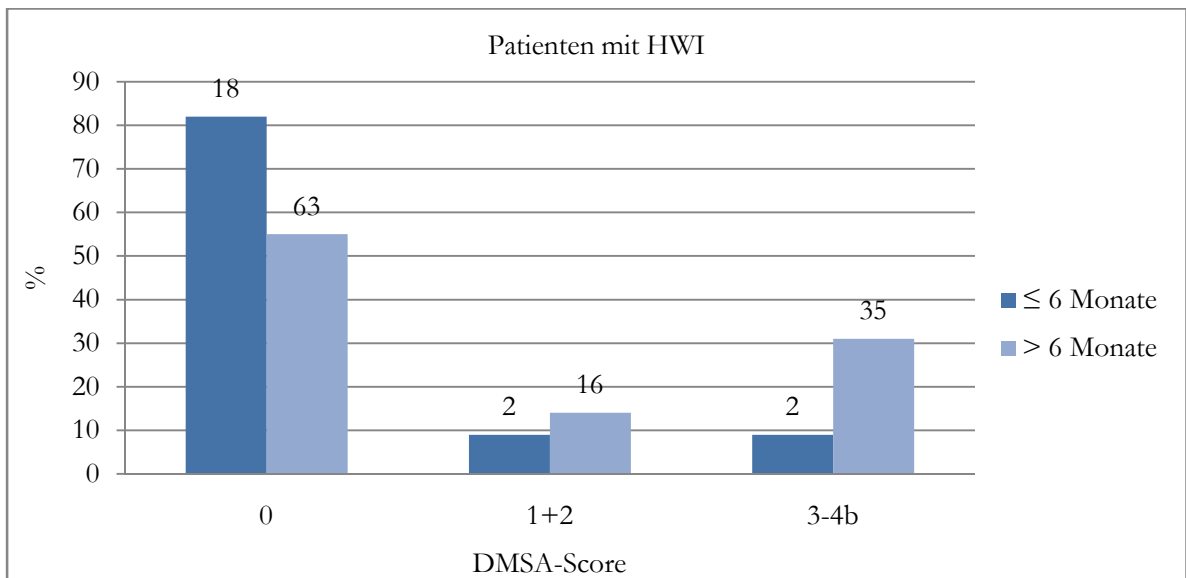


Abb. 20: Anzahl und prozentuale Verteilung des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz für RE von Patienten mit HWI in Abhängigkeit von ihrem Alter zum Diagnosezeitpunkt

Tab. 14: Anzahl und prozentuale Verteilung der ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz in Abhängigkeit vom Alter zum Diagnosezeitpunkt für die RE der Kinder ohne und mit HWI

DMSA Score	Anzahl Alter \leq 6 Monate		> 6 Monate	
	ohne HWI	mit HWI	ohne HWI	mit HWI
0	12 (71 %)	18 (82 %)	13 (52 %)	63 (55 %)
1 + 2	0	2 (9 %)	3 (12 %)	16 (14 %)
3 – u84b	5 (29 %)	2 (9 %)	9 (36 %)	35 (31 %)
Gesamt	17	22	25	114

3.6.5 Vergleich der Sonografie-Befunde mit den Szintigrafie-Befunden

In der folgenden Auswertung wurden die Ergebnisse der Sonografie bezüglich der Nierenschädigungen (Narben, MRD) auf ihre Aussagekraft für tatsächliche Nierenschäden, wie sie in der DMSA-Szintigrafie zu erkennen sind, untersucht.

Der Nierennachweis im Ultraschall zeigte eine Sensitivität von 24 % und eine Spezifität von 92 %. Der positive VW betrug 65 %, der negative VW ebenfalls 65 %.

Auch die aufgehobene bzw. verwaschene MRD zeigte nur eine sehr geringe Sensitivität (13 %) und eine hohe Spezifität (95 %). Der positive VW lag bei 64 %, der negative VW bei 62 %.

3.6 Glomeruläre Filtrationsrate

3.6.1 Befunde aller Patienten

Für 131 Kinder waren die Daten zur Berechnung der GFR mittels der Kreatinin-Werte vorhanden. Allerdings waren 9 dieser Kinder zum Zeitpunkt der Bestimmung unter einem Jahr alt. Da die GFR dieser Kinder nicht mit den Werten älterer Kinder vergleichbar sind, wurden die Daten der Kinder mit einem Diagnosealter unter 1 Jahr aus der Auswertung herausgenommen. Es konnten somit die glomerulären Filtrationsraten von 122 Kindern ausgewertet werden.

Im Durchschnitt lag die GFR bei $125,5 \pm 75,1 \text{ ml/min*1,73 m}^2$. Der Median lag bei $117,2 \text{ ml/min*1,73 m}^2$ mit dem niedrigsten Wert von $49,5 \text{ ml/min*1,73 m}^2$.

19 Patienten (14,5 %) zeigten einen Wert kleiner $90 \text{ ml/min*1,73 m}^2$. Bei 6 von diesen Patienten (4,6 %) betrug die GFR weniger als $60 \text{ ml/min*1,73 m}^2$.

Bei 87 von den 122 in die Analyse einbezogenen Kindern wurde eine DMSA-Szintigrafie durchgeführt. Waren beide Nieren von einer Schädigung betroffen, wurde für diese Auswertung immer der schlechtere Score als Bezugsgröße gewählt.

Eine Korrelation der Höhe der GFR mit der Schwere des DMSA-Scores wurde hierbei nicht gefunden ($p = 0,26$). Für alle Schweregrade der Nierenschädigung lag die mittlere und mediane GFR im Normbereich (Tab. 15 und Abb. 21).

Tab. 15: Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Median der GFR aller Patienten in Bezug auf den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz (wenn beidseits Nierenschäden auftraten, wurde der höhere Score als Bezugsgröße gewählt)

DMSA Score	GFR in $\text{ml}/\text{min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$			
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median
0	41	120,6	26,1	121,0
1	6	132,4	29,3	126,1
2	4	112,9	17,1	108,6
3	18	121,5	34,6	119,5
4a	6	117,9	22,1	110,8
4b	12	96,7	34,5	104,7
Gesamt	87	117,0	29,6	115,1

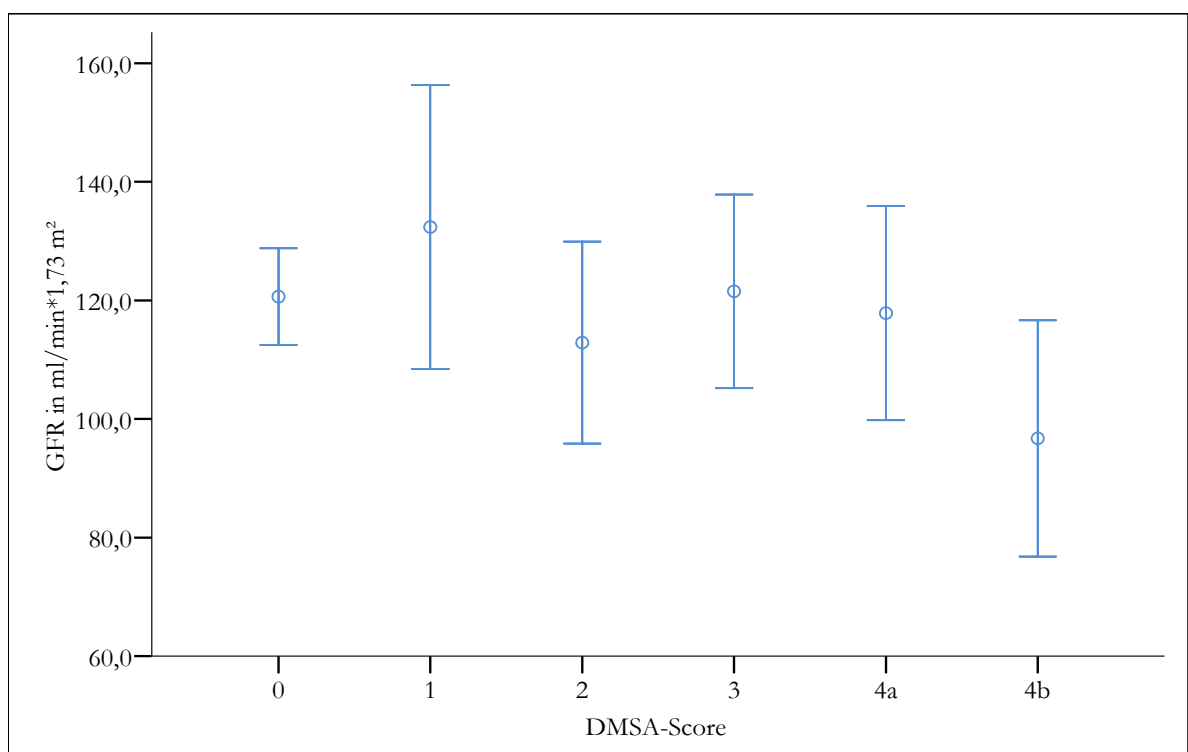


Abb. 21: Darstellung der Mittelwerte der GFR aller Patienten für den ermittelten DMSA-Score nach Piepsz (wenn beidseits Nierenschäden auftraten, wurde der höhere Score als Bezugsgröße gewählt)

Auch zwischen Kindern mit uni- bzw. bilateralem Reflux zeigte sich kein Unterschied in der GFR ($p = 0,16$), wie in der Tabelle 16 dargestellt ist.

Tab. 16: Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Median der GFR für Patienten mit uni- und bilateralem Reflux

	GFR in ml/min*1,73 m ²			
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median
unilateral	64	124,9	44,9	119,4
bilateral	58	126,2	98,7	113,2
Gesamt	122	125,5	75,1	117,2

3.6.2 Vergleich der Patienten ohne und mit HWI

Für 27 Kinder ohne HWI und 95 Kinder mit HWI wurde die GFR bestimmt (Tab. 17). Eine GFR unter 90 ml/min*1,73 m² zeigten 6 Kinder (22,2 %) ohne HWI bzw. 13 Kinder (13,7 %) mit HWI. Während in der Gruppe ohne HWI kein Kind mit seiner GFR unter 60 ml/min*1,73 m² lag (minimale GFR = 64,1 ml/min*1,73 m²), betraf dies in der Gruppe der Kinder mit HWI 5 Patienten (5 %). Das Kind mit der geringsten GFR in dieser Gruppe zeigte einen Wert von 49,5 ml/min*1,73 m².

Tab. 17: Anzahl, Mittelwert mit Standardabweichung und Median der GFR für Patienten ohne und mit HWI.

	GFR in ml/min*1,73 m ²			
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median
ohne HWI	27	111,9	25,7	110
mit HWI	95	129,4	83,8	118,9
Gesamt	122	125,5	75,1	117,2

Im Vergleich der zwei Gruppen der untersuchten Patienten zeigte sich ein Trend zu einer geringeren GFR bei Kindern ohne HWI zum Diagnosezeitpunkt ($p = 0,08$). Im Median lag die glomeruläre Filtrationsrate in beiden Gruppen aber im Normbereich (Abb. 22)

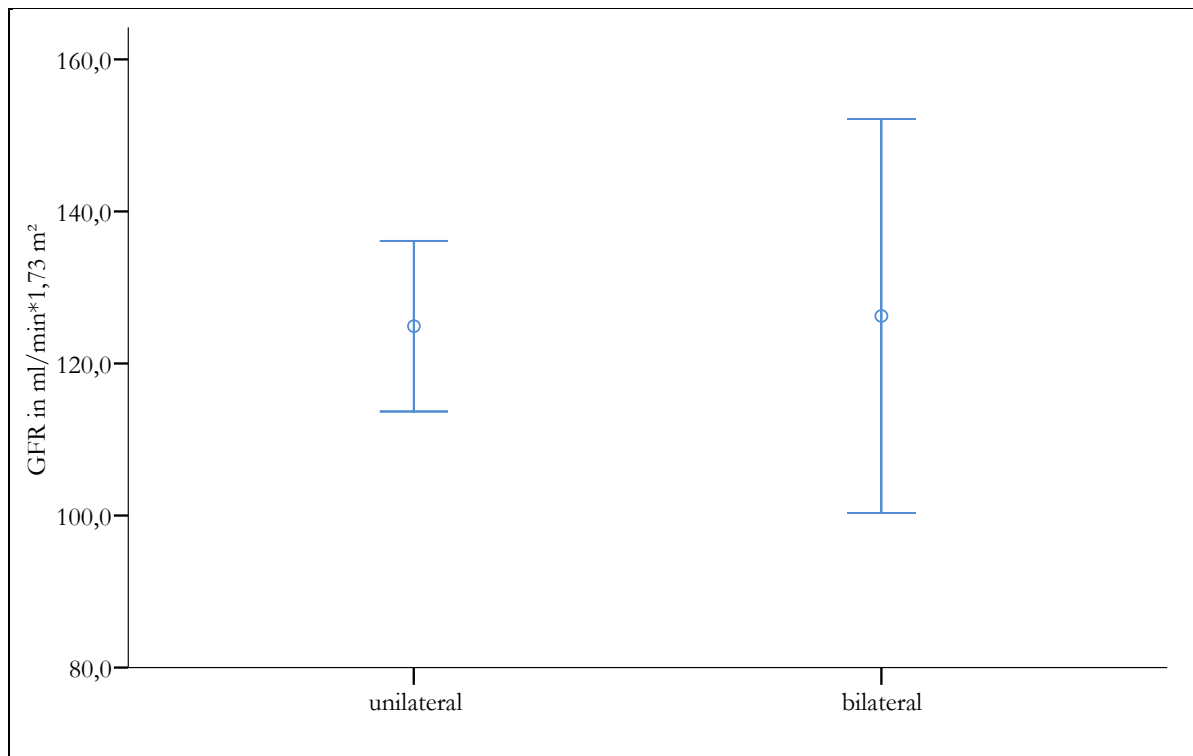


Abb. 22: Darstellung der Mittelwerte der GFR für Patienten ohne und mit HWI

3.7 Multivariate Analysen

Bei den bisherigen Auswertungen handelte es sich um univariate Analysen. Um die Variablen auf ihre Abhängigkeitsstruktur zu untersuchen und unabhängige Einflussfaktoren auf den Schweregrad des Refluxes und der Nierenschädigung zu identifizieren, wurde im Folgenden eine multivariate Analyse mittels ordinaler Regression durchgeführt.

In dieser Auswertung wurden neben dem Alter zum Diagnosezeitpunkt, dem Geschlecht und der Gruppenaufteilung aufgrund stattgefundener HWI auch jene Parameter eingeschlossen, die in den univariaten Analysen signifikant oder zumindest grenzwertig signifikant waren.

3.7.1 Refluxgrad

Als signifikante unabhängige Determinante des Refluxgrades wurde mit Hilfe der ordinalen Regression ein Alter ≤ 6 Monate ($p < 0,004$; OR: 3,32; CI: 1,47 - 7,49) ermittelt. Weder das Auftreten einer HWI in der Anamnese noch das Geschlecht oder die Uni- bzw. Bilateralität des Refluxes erwiesen sich als signifikante Einflussfaktoren auf den Refluxgrad.

3.7.2 Parenchymschäden

Als unabhängige Einflussfaktoren auf die Schwere der Nierenschädigung anhand des DMSA-Scores konnte

- das männliche Geschlecht ($p = 0,048$; OR: 3,25; CI: 1,01 - 10,42),
- der unilaterale Reflux ($p = 0,028$; OR: 3,51; CI: 1,14 - 10,74) und
- das rezidivierende Auftreten von Harnwegsinfektionen in der Anamnese ($p=0,012$; OR: 4,96; CI: 1,42 - 17,34), wenn eine HWI zur Diagnosestellung führte,

aufgezeigt werden.

Das Auftreten einer HWI vor Diagnosestellung zeigte sich allerdings nicht als signifikant. Auch für das Alter bei Diagnosestellung und den Grad des Refluxes konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden.

3.8 Verlaufsbeobachtungen

3.8.1 Sonografie

Bei 167 Kindern (94 %) bzw. 249 RE (95 %) wurden mindestens zwei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 3,9 Jahren, der Median bei 2,9 Jahren (3 Monate bis 14,3 Jahre).

Im Folgenden werden die Befunde für die Entwicklung der Volumen-Perzentilen der RE dargestellt. Falls die RE in der Nachuntersuchung weiterhin eine Perzentile > 3 zeigten bzw. weiterhin eine Perzentile ≤ 3 aufwiesen, wurde der Verlauf als konstant gewertet. Über- bzw. unterschritt das Volumen einer RE allerdings diesen Wert wurde sie als verbessert bzw. verschlechtert eingestuft.

In der Gruppe der Kinder ohne HWI bzw. mit HWI zeigten 7 RE (10 %) bzw. 16 RE (9 %) eine solche Verschlechterung. Die 7 RE der Gruppe ohne HWI betrafen 6 Kinder dieser Gruppe. Bei zwei dieser Kinder trat im Zeitraum der Verlaufsbeobachtung eine Pyelonephritis auf.

In der Tabelle 18 ist die Zusammenfassung der Ergebnisse der Kinder ohne und mit HWI dargestellt. Ein Unterschied zwischen den zwei Gruppen war hierbei nicht festzustellen ($p = 0,27$).

Tab. 18: Anzahl und prozentuale Verteilung der Änderungen in den Volumenperzentilen der RE für Patienten ohne und mit HWI während der Beobachtungszeit (konstant: RE in der Verlaufsuntersuchung weiterhin oberhalb oder unterhalb der 3. Volumenperzentile; besser/schlechter: RE überschritten/unterschritten die 3. Perzentile)

HWI	Volumen-Perzentile			Gesamt
	konstant (%)	besser (%)	schlechter (%)	
ohne	59 (87)	2 (3)	7 (10)	68
mit	149 (82)	16 (9)	16 (9)	181
Gesamt	208 (84)	18 (7)	23 (9)	249

3.8.2 Spontane Rückbildung des vesiko-uretero-renalen Refluxes

Um die Maturation der Refluxes zu untersuchen, wurden die operierten RE aus der Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden 174 RE in die Auswertung einbezogen. Bei 26 Kindern (39 RE) lag keine MCU- oder MCS-Nachuntersuchung vor.

43 RE (25 %) erreichten innerhalb der Beobachtungszeit das Ziel einer kompletten Maturation nicht, zeigten also in der Nachuntersuchung noch einen Refluxgrad \geq I. Diese RE werden als zensiert bezeichnet und sind in den Abbildungen 23 - 24 mit Kreuzen gekennzeichnet.

131 RE zeigten innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen kompletten Rückgang des Refluxes. In Tabelle 19 sind die in die Auswertung eingegangenen Daten nach dem Grad ihres Refluxes aufgeteilt.

Tab. 19: Mediane Rückbildungsdauer der RE aller Patienten

Refluxgrad	Anzahl der RE			Mediane Rückbildungs- dauer in Jahren
	Gesamt	Zensiert (%)	Komplette Maturation	
I	16	3 (18,8)	13	1,59
II	73	14 (19,2)	59	1,96
III	60	16 (26,7)	44	2,46
IV	19	8 (42,1)	11	3,46
V	6	2 (33,3)	4	2,20
Gesamt	174	43 (25)	131	2,20

Im Median lag die Rückbildungszeit bei 2,2 Jahren. Je stärker der Refluxgrad bei der Erstdiagnose war, umso länger dauerte im Vergleich die Rückbildung des Refluxes ($p = 0,034$). Eine Ausnahme stellten hierbei nur die Patienten mit einem Refluxgrad V dar, der sich schneller zurückbildete als Grad III und IV (Median = 2,2 Jahre zu 2,5 bzw. 3,5 Jahre).

Die Rückbildungsraten nach 2 bzw. 5 Jahren betrugen für die Refluxes Grad I 63 % bzw. 100 %, Grad II 56 % bzw. 85 %, Grad III 36 % bzw. 83 %, Grad IV 25 % bzw. 70 % und Grad V 33 % bzw. 67 % (Abb. 23).

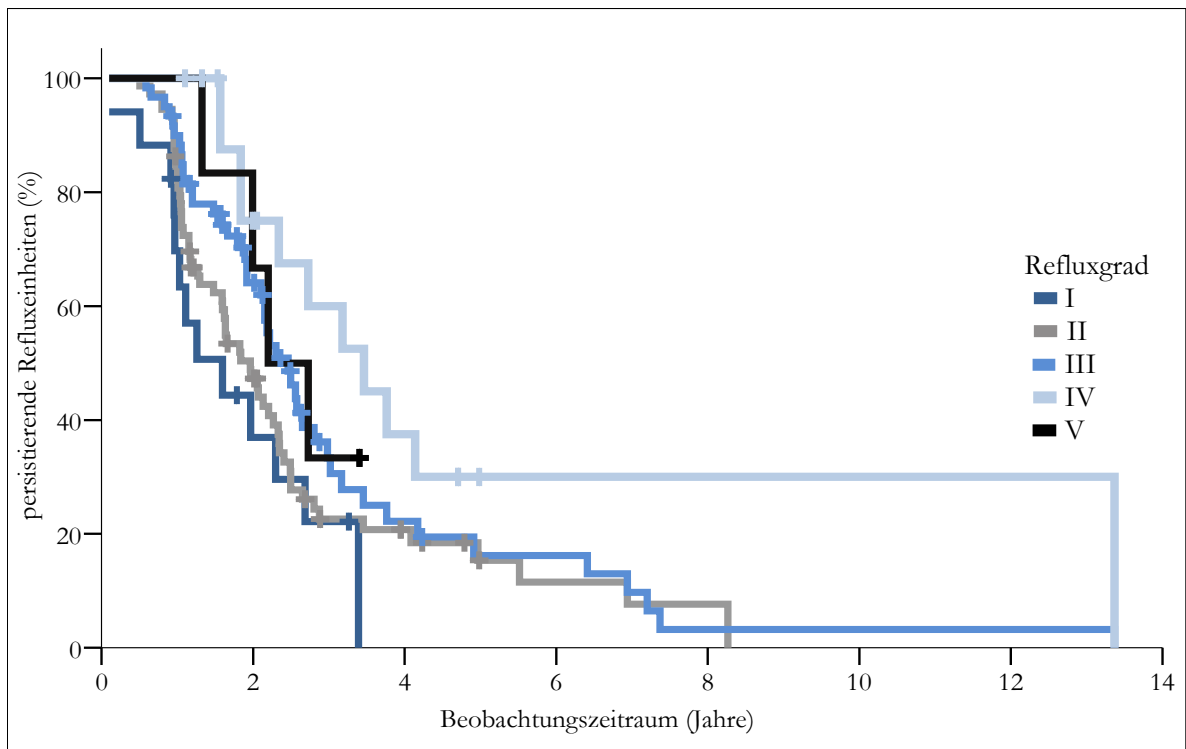


Abb. 23: Prozentuale Wahrscheinlichkeit der Persistenz des Refluxes für die Refluxgrade I - V. Die zensierten RE sind mit einem Kreuz gekennzeichnet

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) ist auch im Vergleich der Spontanheilungsraten des uni- und bilateralen Refluxes festzustellen. Zur Auswertung konnten hier Daten von 66 bilateralen RE und 108 unilateralen RE herangezogen werden. Keine komplette Rückbildung zeigten 11 (16,7 %) unilaterale Refluxes und 32 (29,6 %) bilaterale Refluxes und wurden somit zensiert (Tab. 20).

Tab. 20: Mediane Rückbildungsdauer für RE von Kindern mit uni- oder bilateralem Reflux

Reflux	Anzahl der RE			Mediane Rückbildungs- dauer in Jahren
	Gesamt	Zensiert (%)	Komplette Maturation	
unilateral	66	11 (16,7)	55	2,13
bilateral	108	32 (29,6)	76	2,49
Gesamt	174	43 (24,7)	131	2,20

Nach 2 bzw. 5 Jahren waren beim unilateralen Reflux 50 % bzw. 93 % und beim bilateralen Reflux 43 % bzw. 77 % der RE maturiert (Abb. 24).

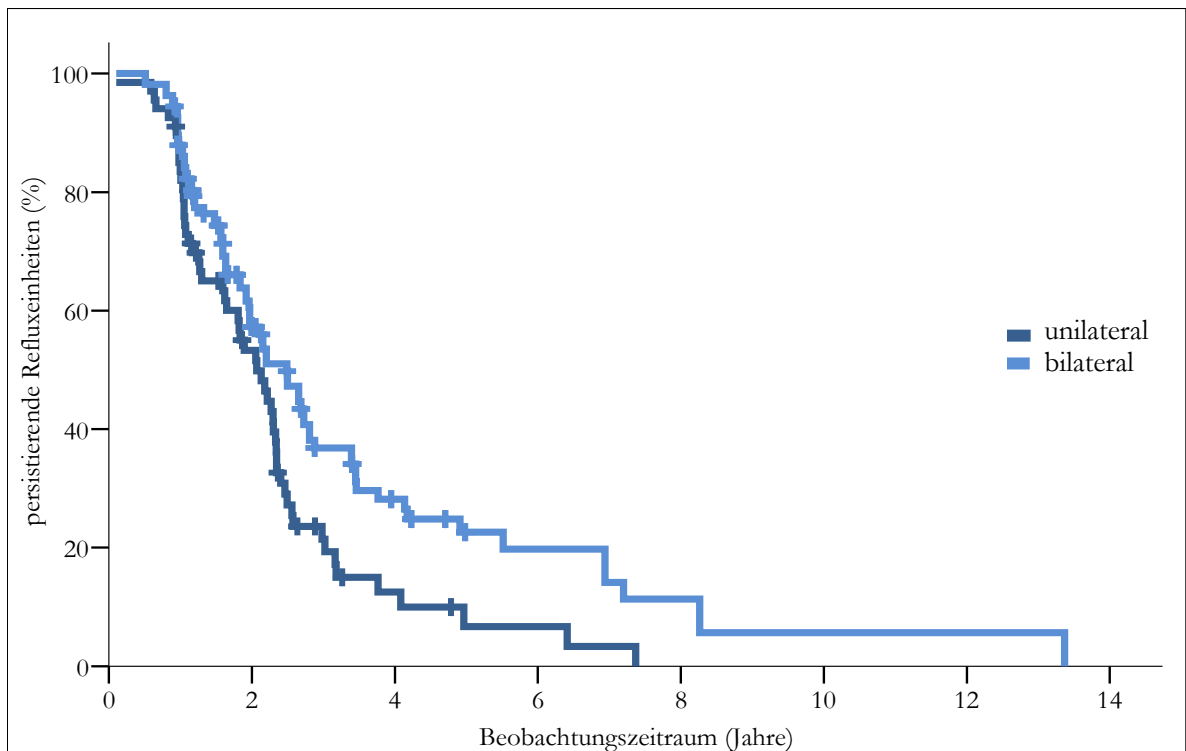


Abb. 24: Prozentuale Wahrscheinlichkeit der Persistenz des Refluxes für RE von Kindern mit uni- und bilaterale Reflux. Die zensierten RE sind mit einem Kreuz gekennzeichnet

Betrachtet man den Verlauf der Maturation in den zwei Gruppen der Kinder ohne und mit HWI, fällt auch hier ein signifikanter Unterschied mit $p = 0,007$ auf. Von den 174 betrachteten RE 45 RE Kindern ohne HWI, 129 RE waren Kindern mit HWI zugeordnet (Tab. 21).

Tab. 21: Mediane Rückbildungsdauer der Refluxes der RE von Kindern ohne und mit HWI

HWI	Anzahl der RE			Mediane Rückbildungs- dauer in Jahren
	Gesamt	Zensiert (%)	Komplette Maturation	
ohne	45	16 (35,6)	29	2,98
mit	129	27 (20,9)	102	2,10
Gesamt	174	43 (24,7)	131	2,20

35,6 % der RE ohne HWI erreichten eine vollkommene Remission nicht, bei den RE mit HWI waren es 20,9 %. Nach einer Beobachtungszeit von 2 bzw. 5 Jahren waren in der Gruppe der Kinder ohne HWI 46 % bzw. 72 % der RE refluxfrei, von den Kindern mit HWI waren es 48 % bzw. 88 % (Abb. 25).

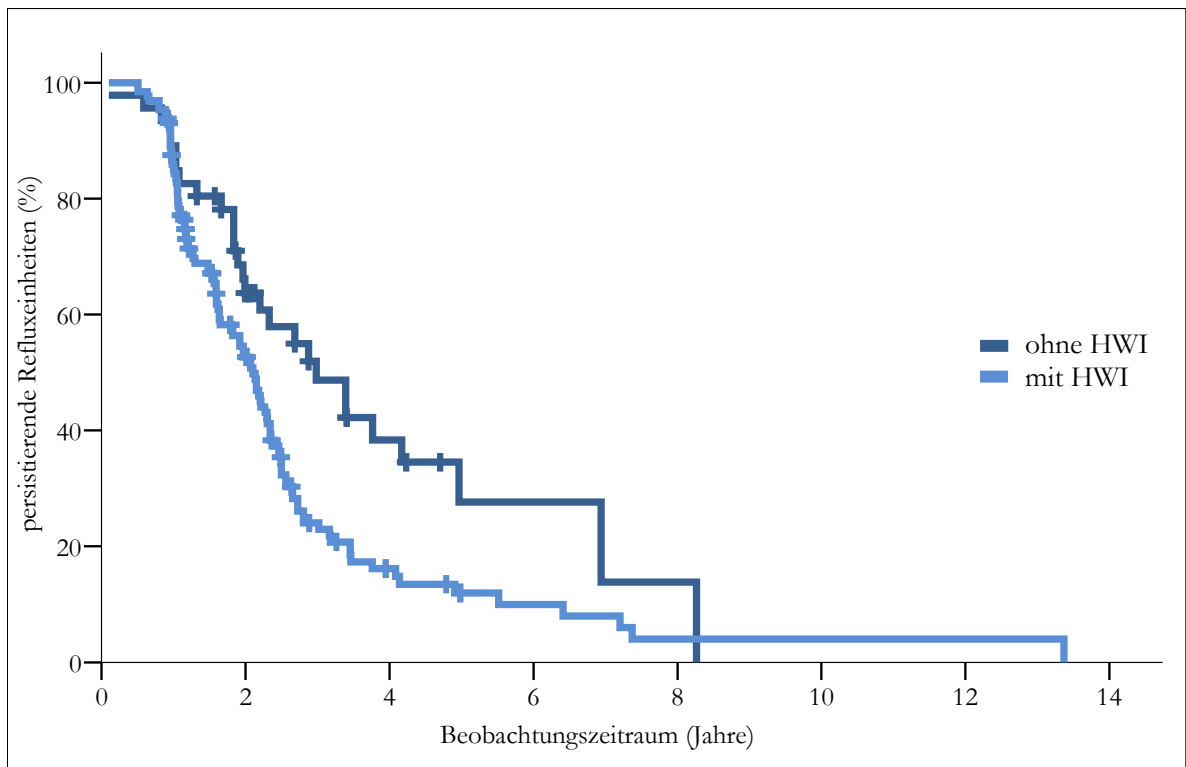


Abb. 25: Prozentuale Wahrscheinlichkeit der Persistenz des Refluxes der RE von Kindern ohne und mit HWI. Die zensierten RE sind mit einem Kreuz gekennzeichnet

3.8.3 Szintigrafie

3.8.3.1 Nierennarben

37 Kinder (21 %) mit 60 Refluxereinheiten (23 %) erhielten mindestens zwei Szintigrafie-Untersuchungen. Die mittlere Zeit zwischen der ersten und letzten Szintigrafie lag bei 3,5 Jahren, im Median bei 3,8 Jahren (3,6 Monate bis 11,3 Jahre).

Für diese 60 RE ist die Bewertung der Nierenschädigung im Verlauf anhand des DMSA-Scores in der Tabelle 22 dargestellt. Während des Beobachtungszeitraumes entwickelten weitere Kinder bzw. deren RE einen Nierenschaden. Vor allem Parenchymschäden mit einem Score > 2 nahmen im Vergleich zur Erstuntersuchung zu.

Tab. 22: Anzahl und prozentuale Verteilung des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz in der Erst- und der Nachuntersuchung für die Gesamtanzahl der RE aller Patienten (absolute Zahlen)

DMSA Score	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
0	34(56,7)	33 (55)
1 + 2	9 (15)	9 (15)
3 – 4b	17 (28,3)	18 (30)
Gesamt	60	60

Die Zunahme der schweren Nierenschäden betraf nur RE mit einem Refluxgrad von III - V, während eine Verbesserung des DMSA-Scores in RE mit allen Refluxgraden auftrat. Allerdings stellen diese Zahlen nur absolute Werte dar, das heißt es wurde die Summe aller Kinder betrachtet.

Um ein differenzierteres Bild der Verläufe der Nierenbeteiligung zu erhalten, wurden zusätzlich die konkreten Verläufe der einzelnen RE ausgewertet.

In der Gruppe der Kinder ohne HWI konnten 17 RE im Verlauf beobachtet werden. Von diesen RE zeigten 6 (35,3 %) initial keine Nierenschädigung.

Eine Verschlechterung im DMSA-Score zeigte keine RE. Dagegen konnten bei 3 RE (18 %) im Verlauf in den zuvor geschädigten Nieren keine Anzeichen mehr für einen Nierenschaden nachgewiesen werden (zuvor Score 1, 3 bzw. 4a).

Von den 43 RE der Kinder mit einer HWI in der Anamnese bei Diagnosestellung zeigten 24 RE (56 %) initial keine Schädigung in der Szintigrafie.

Insgesamt ergab die Zweituntersuchung bei 12 RE (28 %) eine Verschlechterung des DMSA-Scores. Die Hälfte dieser RE wies einen initialen Score = 0 auf. Eine Verbesserung zeigten 5 RE (zweimal Score=1, je einmal Score = 2, 4a bzw. 4b). Allerdings verbesserten sich diese RE jeweils nur um einen Score.

In der Tabelle 23 sind die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung dargestellt. Fasst man die RE mit verbesserten und gleich gebliebenen Score zusammen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) zwischen den Gruppen mit und ohne HWI. Eine größere Anzahl der RE von Kindern mit HWI wiesen im Verlauf eine Verschlechterung im DMSA-Score auf.

Tab. 23: Anzahl und prozentuale Verteilung der Änderungen des ermittelten DMSA-Scores nach Piepsz zur Nachuntersuchung für RE der Patienten ohne und mit HWI

HWI	Score nach Piepsz				Gesamt
	konstant (%)		besser (%)	schlechter (%)	
	Score = 0	Score > 0			
ohne	10 (59)	4 (23)	3 (18)	0	17
mit	18 (42)	8 (18)	5 (12)	12 (28)	43
Gesamt	28 (47)	12 (20)	8 (13)	12 (20)	60

3.8.3.2 Seitengetrennte Nierenfunktion

Bei 39 Kindern (22 %) lag mindestens eine Szintigrafie-Nachuntersuchung mit Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion vor. Im Mittel betrug die Zeit zwischen der ersten und letzten Untersuchung 3,5 Jahre, im Median 2,9 Jahre (3,6 Monate - 11,3 Jahre).

Als Verbesserung oder Verschlechterung wurde eine Partialfunktion mit einer Änderung von mehr als $\pm 5\%$ im Vergleich zur Voruntersuchung angenommen. In der Auswertung wurde immer die schlechtere RE berücksichtigt.

29 Kinder (75 %) zeigten keine Veränderung ihrer seitengetrennten Nierenfunktion. Bei 6 Kinder (15 %) verbesserte sich ihre Nierenfunktion in Bezug auf den Uptake, bei 4 Kindern (10 %) verschlechterte sie sich. Ein Kind mit einer Verschlechterung gehörte in die Gruppe der Kinder ohne HWI zum Diagnosezeitpunkt. Allerdings entwickelte dieses Mädchen 4 Monate nach der ersten Szintigrafie eine Pyelonephritis.

Die Veränderungen des Uptakes für die beiden Gruppen sind in der Tabelle 24 dargestellt. Zwischen den Kinder ohne HWI und mit HWI konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,72$).

Tab. 24: Anzahl und prozentuale Verteilung der Änderung des Uptakes (Wert der schlechteren RE eines Patienten) der Patienten in der Nachuntersuchung (konstant: keine Änderung des Uptakes von mehr als $\pm 5\%$ zur Voruntersuchung, besser/schlechter: Zunahme/Abnahme des Uptakes um $> 5\%$)

HWI	Uptake			Gesamt
	konstant (%)	besser (%)	schlechter (%)	
Ohne	11 (73)	3 (20)	1 (7)	15
Mit	18 (75)	3 (12,5)	3 (12,5)	24
Gesamt	29 (75)	6 (15)	4 (10)	39

3.8.4 Glomeruläre Filtrationsrate

Bei 60 Kindern (34 %) lag mindestens ein zweiter Wert für die GFR vor. Im Mittel betrug die Zeit zwischen der ersten und letzten Untersuchung 4,5 Jahre, im Median 3,8 Jahren (3 Monaten - 12,5 Jahre).

Der Mittelwert lag bei $118,2 \pm 28,2$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (Erstuntersuchung: $125,5 \pm 75,1$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Die mediane GFR betrug $120,1$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (Erstuntersuchung: $117,2$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$), der kleinste Wert 50 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$.

Um den Verlauf der GFR beurteilen zu können, wurden Werte die im Vergleich zur Voruntersuchung um > 10 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ abfielen, als Verschlechterung gewertet, wenn die GFR um > 10 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ zunahm als Verbesserung.

16 Kinder mit einem zweiten Wert für die GFR fielen in die Gruppe der Patienten ohne HWI. Damit lag für 36 % der Kinder dieser Gruppe ein Verlaufswert vor. Der Median lag bei $111,2$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, der Mittelwert bei $110,2 \pm 22,9$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (Erstuntersuchung: Median 110 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, Mittelwert $111,9 \pm 25,7$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). Eine GFR < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ zeigten 3 Kinder. Bei einem dieser Patienten lag die GFR unter 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$.

Verschlechterung in ihrer Nierenfunktion zeigten 4 Kinder (25 %). Dabei verschlechterten sich 2 Kinder zu einem Wert < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Keines dieser Kinder hatte im Beobachtungszeitraum eine HWI entwickelt. Sieben Kinder (46 %) verbesserten ihre initiale GFR.

In der Infektionsgruppe konnte der Verlauf der GFR für 44 Kinder (33 %) ausgewertet werden. Der Mittelwert lag bei der Nachuntersuchung bei $121,1 \pm 29,6$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, der Median bei $120,9$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ (Erstuntersuchung: Median: $118,9$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$, Mittelwert $129,4 \pm 83,8$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$). 7 Patienten zeigten eine GFR < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Bei 2 dieser Kinder wurde eine mittlere Einschränkung der Nierenfunktion mit Werten < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ errechnet.

In dieser Gruppe zeigten 8 Patienten (18 %) eine Verschlechterung ihrer GFR. Die Verschlechterung führte bei zwei dieser Kinder zu einem Wert < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. Eine Verbesserung zeigten 15 Kinder (34 %).

4 DISKUSSION

4.1 Diagnostik des VUR

Der VUR gehört zu den häufigsten Erkrankungen des harnableitenden Systems und stellt vor allem eine Erkrankung der ersten Lebensjahre dar. Das Phänomen des VUR und seine langfristigen Folgen und Schäden sind schon seit langem bekannt. Zumeist wurden Kinder mit einem VUR diagnostiziert, nachdem sie eine symptomatische HWI entwickelten und daraufhin einer Refluxdiagnostik zugeführt wurden. Diese Patientengruppe wurde bereits in zahlreichen Studien beschrieben und hinsichtlich der Ausprägung und dem Verlauf der Refluxkrankheit umfassend charakterisiert.

Mit dem vermehrten Einsatz des pränatalen und postnatalen Ultraschalls und dessen technischer Verbesserung wurden in den letzten Jahren zunehmend asymptomatische Kinder mit Reflux diagnostiziert. Etwa 30 % der Kinder mit einem auffälligen pränatalen Ultraschall zeigen einen VUR (Elder et al. 1997). Auch im postnatalen Ultraschall werden zunehmend Kinder mit asymptomatischer Uropathie diagnostiziert und einer Refluxdiagnostik zugeführt. Somit rückt vermehrt die Gruppe der asymptomatischen Kinder mit einem primären VUR in den Vordergrund, die sich deutlich von Patienten, die nach symptomatischen HWI diagnostiziert werden, unterscheidet. Kinder der Infektionsgruppe werden meist erst im Kleinkindalter mit einem Reflux diagnostiziert. Es überwiegen Mädchen mit überwiegend geringgradigen Refluxen. Dagegen finden sich in der Gruppe der asymptomatischen Kinder häufiger Jungen mit einem hochgradigen Reflux, welcher mehrheitlich in den ersten Lebensmonaten entdeckt wird. Auch wenn diese Kinder noch keine HWI aufwiesen, zeigen sie doch bereits Nierenschäden. Diese treten im Gegensatz zu den erworbenen Schäden nicht fokal auf, sondern zeigen eine globale Funktionseinschränkung der Nieren (Polito et al. 2000, Tsai et al. 1998, Yeung et al. 1997). Beide Arten der Nierenschädigung werden als RNP bezeichnet und bestimmen hauptsächlich die Prognose des VUR. Die Möglichkeit der frühen Diagnose des VUR bei asymptomatischen Kindern führte zu der Hoffnung, durch frühzeitige Behandlung den Anteil der Nierenschädigung bei diesen Patienten zu verkleinern und das Outcome zu verbessern. Die genaue Pathogenese der kongenitalen Schädigung ist jedoch zu großen Teilen weiterhin unklar. Bisher existieren bei diesen Kindern keine prospektiven Therapiestudien mit Langzeitverlauf. Der Großteil solcher durchgeführten Untersuchungen schloss hauptsächlich Patienten ein, die nach einer HWI mit einem Reflux diagnostiziert wurden. In der hier vorgelegten Studie wurden Kinder mit primärem VUR in zwei Gruppen eingeteilt. In die erste wurden alle Kinder eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits an mindestens einer HWI erkrankt waren. Die zweite Patientengruppe setzte sich aus

allen Kindern zusammen, die vor der Refluxdiagnose keine Zeichen einer vorherigen HWI gezeigt hatten. Auftretende Nierenschäden in dieser Gruppe können damit nicht auf eine Infektion zurückgeführt werden, sondern sind wahrscheinlich kongenital bedingt. Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Verteilung, Ausprägung und der Lateralität des Refluxes sowie der Ausprägung der RNP untersucht. Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden verglichen und der Verlauf hinsichtlich der Prognose der Refluxkrankheit beobachtet. Zu beachten ist bei Auswertung der Ergebnisse beider Gruppen, dass Kinder mit einer kongenitalen Nierenschädigung möglicherweise erst im Rahmen einer HWI diagnostiziert werden. Daher kann auch in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden, dass ein gewisser Anteil der Patienten mit HWI bereits kongenitale Schäden aufwies.

4.2 Charakterisierung der Patienten

In dieser Studie zeigte die Gesamtpopulation der Refluxpatienten einen signifikant höheren Anteil an Mädchen. Diese wurden zumeist im 2. Lebensjahr diagnostiziert, während die Jungen in unserer Studie ein medianes Alter von 6 Monaten aufwiesen. Eine ähnliche Verteilung war in der Gruppe der Kinder mit HWI zu finden. Hier waren 104 von 133 Patienten weiblich, circa 65 % der Kinder wurden nach dem 1. Lebensjahr diagnostiziert. Die Zusammensetzung der Gruppe der Patienten ohne HWI unterschied sich davon signifikant. Die Geschlechter waren hier annähernd zu gleichen Teilen vertreten und bei einem medianen Alter von 5 Monaten wurden 71 % der Jungen und 43 % der Mädchen bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Für Kinder ohne HWI ergab sich in der hier vorgelegten Studie ein M : F Verhältnis von 1 : 1,1, für Kinder mit HWI lag es bei 1 : 3,6.

Damit unterscheiden sich unsere Daten für Kinder ohne HWI deutlich von den Veröffentlichungen anderer Autoren. Die Mehrzahl der Autoren, welche die Patientengruppe mit VUR ohne vorherige Infektion in den letzten Jahren untersucht und charakterisiert haben, berichteten über ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes (77 - 91 %) mit einem M:F Verhältnis von 2,3 : 1 bis 6 : 1 (Anderson und Rickwood 1991, Arena et al. 2001, Burge et al. 1992, Elder 1992, Elder et al. 1997, Farhat et al. 2000, Gordon et al. 1990, Steele und De Maria 1992). Während des ersten Lebensjahres wurde diese Jungenwendigkeit sowohl in der Gruppe der Kinder, die pränatal auffällig waren (Anderson und Rickwood 1991, Gordon et al. 1990, Scott 1993, Steele et al. 1989, Yeung et al. 1997) als auch bei Kindern, die nach einer HWI diagnostiziert wurden (Smellie et al. 1975), festgestellt. Einzelne Studien unterstreichen allerdings die in unserer Arbeit ermittelten Daten. So zeigte sich in einer

Untersuchung, welche ebenfalls Kinder mit und ohne HWI in der Anamnese verglich, ein M:F Verhältnis von 1 : 1,3 (Greenfield und Afshani 1992). Ähnliche Daten legten auch McIlroy et al. (2000) vor, die bei pränatal diagnostizierten Kindern ein M : F-Verhältnis von 1 : 1,15 ermittelten. Im Unterschied zu den zuvor genannten Studien, die eine Dominanz der Jungen zeigten (Anderson und Rickwood 1991, Gordon et al. 1990, Marra et al. 1994, Najmaldin et al. 1990a, Steele et al. 1989), stellten McIlroy et al. die Indikation für die Durchführung einer Refluxdiagnostik schon bei einer geringen Erweiterung des fetalen Nierenbeckendurchmesser von ≥ 4 mm im pränatalen Ultraschall. Auch Zerlin et al. (1993) ermittelten ein M : F Verhältnis von 1,4 : 1. Zwei weitere Studien zeigten eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechter bei Kindern, die im Rahmen eines Geschwisterscreenings mit einem VUR diagnostiziert wurden (Eccles et al. 1996, Noe 1992).

Der höhere Anteil von Mädchen in unserer Gruppe der Patienten ohne HWI im Vergleich zu den Daten anderer Autoren lässt sich unter verschiedenen Aspekten erklären. Einerseits kann die Auswahl der eingeschlossenen Patienten das Geschlechterverhältnis beeinflussen. So wurden in unserer Studie Kinder mit sekundärem Reflux und anderen, auch kontralateralen, urologischen sowie multisystemischen Fehlbildungen, die mit Malformationen des Urogenitaltraktes verbunden sein können, ausgeschlossen. In verschiedenen anderen Studien, die ein Überwiegen des männlichen Geschlechts beschrieben, wurden bei 11 - 32 % der Kinder andere urologische Fehlbildungen festgestellt (Gordon et al. 1990, Penido Silva et al. 2006). Es ist bekannt, dass eine urologische Malformation gehäuft beim männlichen Geschlecht auftritt (Broyer et al. 1993, Steele et al. 1987). Eine weitere Erklärung für die relative Häufung des männlichen Geschlechtes in anderen Studien könnte das häufigere Auftreten einer Hydronephrose im Ultraschall und die damit bedingte Refluxdiagnostik bei Jungen darstellen. Zudem kann bei pathologischem pränatalen Ultraschall die Notwendigkeit des Ausschlusses von posterioren Urethralklappen, trotz unauffälligen postnatalen US, zu der vermehrten Durchführung eines MCU geführt haben.

Dass es sich bei unserer Ermittlung des Geschlechterverhältnisses nicht um einen Selektionsbias handelt, der durch die Größe oder Auswahl des insgesamt eingeschlossenen Patientenkollektivs bedingt ist, zeigt sich deutlich daran, dass die Geschlechterverteilung der Kinder mit HWI der früheren Studien entspricht. Autoren, die eine große Anzahl von Patienten mit VUR nach der ersten HWI untersuchten, fanden ein M : F Verhältnis von 1 : 2,5 bis 1,4 (Birmingham Reflux Study Group 1987, Olbing et al. 2000, Silva et al. 2006c, Smellie et al. 2001a, Steele und De Maria 1992, Wennerstrom et al. 1998). Diese Ergebnisse entsprechen unseren Daten für Kinder mit HWI, die ein M:F Verhältnis von 1 : 3,6 aufwiesen.

Auch hinsichtlich der gefundenen Altersverteilung aller eingeschlossenen Refluxpatienten reihen sich unsere Daten in die Ergebnisse früherer Studien ein. Betrachtet man das Gesamtkollektiv unserer Studie, zeigt sich bei Diagnose ein medianes Alter von 1,4 Jahren, das mittlere Alter betrug 2,5 Jahre. Wie bereits erläutert, zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen Jungen und Mädchen mit einem Median von 5,6 Monaten bzw. 22,8 Monaten. Andere Autoren beschrieben ein medianes Alter von 8 - 11 Monaten für Jungen und 21 - 30 Monaten für Mädchen (Polito et al. 2006, Silva et al. 2006b) sowie für die Gesamtpopulation ein mittleres Alter von 2 - 3,3 Jahren (Garin et al. 2006, Silva et al. 2003, Soylu et al. 2008). In der selektiven Betrachtung der Gruppe der Kinder ohne HWI gestaltet sich der Vergleich zu anderen Studien hinsichtlich des Diagnosealters schwierig. In den meisten Studien wurden entweder Kinder mit pränatal auffälligem US oder Geschwisterkinder untersucht. Die hier vorgelegte Studie schloss dagegen diese beiden Gruppen und zusätzlich Kinder mit auffälligen postnatalen US als Zufallsbefund bei anderweitigen klinischen Abklärungen zur Gruppe der Kinder ohne HWI zusammen. Kinder ohne HWI wurden im medianen Alter von 5,5 Monaten einer Refluxdiagnostik zugeführt und waren damit signifikant jünger als Kinder mit HWI (18,1 Monate). Damit sind die Ergebnisse unserer Studie vergleichbar mit denen anderer Studien über Kinder mit auffälligem pränatalen Ultraschall, welche ein medianes Diagnosealter von 2 - 4 Monaten beschrieben (Sjostrom et al. 2004, Sweeney et al. 2001, Yeung et al. 1997). Für Geschwister von Refluxkindern wurde dagegen ein medianes Alter von 2,8 - 6,2 Jahren ermittelt (Connolly et al. 1997, Wan et al. 1996).

Zusammenfassend muss anhand unserer Daten hervorgehoben werden, dass die Gruppe der Kinder ohne HWI nicht, wie lange Zeit angenommen, fast ausschließlich aus einem männlichen Patientenkollektiv besteht, sondern eine annähernd gleiche Anzahl von Mädchen betroffen ist. Die Mädchen dieser Gruppe werden aber in den meisten Fällen später als die Jungen diagnostiziert. Für die Gruppe der Kinder mit HWI bestätigt unsere Studie das auch bisher in der Literatur beschriebene Überwiegen des weiblichen Geschlechtes.

4.3 Schweregrad und Lateralität der Refluxe

Im Gesamtkollektiv aller Patienten unserer Studie wiesen jeweils circa 40 % der Patienten Refluxes der Grade II + III auf. Grad I und V stellten mit jeweils 5 % die Ausnahme dar. Etwa die Hälfte aller Mädchen zeigte nicht dilatierende Refluxes, Jungen dagegen zu mehr als 60 % Refluxes mit Grad III - V.

In der Gruppe der Kinder mit HWI, in der die Mädchen den Großteil der Patienten darstellten, hatte ebenso die Hälfte der Kinder Reflux von Grad I + II und nur 14 % wiesen einen Reflux Grad IV + V auf. Die Mehrzahl (66 %) der Kinder mit hochgradigem Reflux war bei Diagnose jünger als 1 Jahr alt und es fand sich mit 63 % ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Bei Kindern ohne HWI lagen hingegen in 27 % ein Reflux Grad IV + V vor. Dilatierende Reflux Grad III - V traten in der infektionsfreien Gruppe sogar bei 70 % der Patienten (58 % der RE) auf. Auch in dieser Gruppe überwogen bei Patienten mit einem Refluxgrad IV + V die Jungen mit 58 %. Bei Betrachtung der RE waren beide Geschlechter aber gleich häufig von solch hochgradigen Refluxen betroffen. Alle Kinder der Gruppe ohne HWI mit einem Refluxgrad IV + V waren zur Diagnose jünger als 1 Jahr, 95 % sogar jünger als 6 Monate.

Damit bestätigt unsere Studie die Ergebnisse früherer Untersuchungen, die bei Kindern unabhängig davon, ob eine vorheriger HWI aufgetreten war, in einem Alter kleiner 12 Monate vermehrt dilatierende Reflux diagnostizierten (Anderson und Rickwood 1991, Gordon et al. 1990, Scott 1993, Steele et al. 1989, Yeung et al. 1997). Bei älteren Kindern wurden zumeist mildere Refluxgrade festgestellt (Goldraich und Goldraich 1992, Smellie und Normand 1975). In weiteren Studien wurde das häufigere Auftreten von hochgradigen Refluxen für pränatal diagnostizierte Kinder ohne HWI in der Anamnese bestätigt (Anderson und Rickwood 1991, Arena et al. 2001, Elder 1992, Steele et al. 1989).

Die unterschiedliche Verteilung der Refluxgrade zwischen unseren beiden Patientengruppen wird noch deutlicher, wenn man jene Kinder aus der Gruppe mit HWI ausschließt, die schon bei Diagnose der ersten PN Zeichen einer kongenitalen Nierenschädigung zeigten und somit eher in die Gruppe der neonatalen Reflux eingeordnet werden können. Wie unter 3.6.3. beschrieben, wurden dafür Kinder mit einem Nierenvolumen auf oder unter der 3. Perzentile bei Diagnose aus der Statistik ausgeschlossen. 28 % dieser Kinder (30 % der RE) zeigten einen Reflux Grad IV + V, davon waren 64 % Jungen. Nach Ausschluss der Patienten mit wahrscheinlich kongenitaler Nierenschädigung, betrug der Anteil der Kinder mit Grad IV + V in der Gruppe mit HWI nur noch 10 %.

Unsere Beobachtungen von einem ausgeglichen Geschlechterverhältnis bei Refluxen Grad IV + V in der Gruppe der Kinder ohne HWI stimmen dagegen nicht mit den Daten vorheriger Studien überein. Diese beschrieben für Kinder ohne HWI mit dilatierenden Refluxen ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit 75 - 88 % (Assael et al. 1998, Beetz und Stein 2007, Lama et al. 2000, Penido Silva et al. 2006, Upadhyay et al. 2003,

Yeung et al. 1997). Ein erhöhter Anteil von Jungen mit dilatierenden Refluxen (66 %) wurde auch für Kinder mit HWI beschrieben (Wennerstrom et al. 2000a). In diese Beobachtungen reihen sich unsere Ergebnisse mit 58 % ein.

Zudem trat in unserer Studie in der Gruppe der Kinder mit HWI ein Reflux V. Grades gleich häufig in beiden Geschlechtern auf. In der Gruppe der Kinder ohne HWI überwog sogar der Anteil der Mädchen. So zeigten 17 % der Mädchen, jedoch nur bei 5 % der Jungen einen Refluxgrad V. In vorherigen Studien dagegen wurde das Auftreten eines Reflux V. Grades fast ausschließlich beim männlichen Geschlecht beschrieben (Anderson und Rickwood 1991, Burge et al. 1992, Gordon et al. 1990, Steele et al. 1989, Yeung et al. 1997).

Als unabhängiger Einflussfaktor auf den Refluxgrad konnte mittels multivariater Analyse in dieser Studie nur das Diagnosealter identifiziert werden. Dies traf sowohl für Kinder mit als auch ohne HWI in der Anamnese zu. So zeigten Patienten mit einer Diagnosestellung bis einschließlich des 6. Lebensmonates häufiger und hochgradigere Refluxe als ältere Kinder. Dieses Ergebnis kann vor allem durch das Überwiegen der Kinder ohne HWI in dieser Altersgruppe erklärt werden, da in dieser Patientengruppe vermehrt Reflux Grad III - V auftraten. Zudem ist bekannt, dass der Reflux vor allem eine Erkrankung des ersten Lebensjahres darstellt und der Großteil sich im Verlauf ganz oder teilweise spontan zurückbildet.

Als weitere wichtige Charakterisierung der Patienten, die ohne das Auftreten einer HWI diagnostiziert werden, gilt das Überwiegen des bilateralen Refluxes mit 55 - 82 % (Anderson und Rickwood 1991, Assael et al. 1998, Burge et al. 1992, Gordon et al. 1990, Ring et al. 1993, Steele et al. 1989, Yeung et al. 1997). In diese Untersuchungen reiht sich unsere Studie ein, in der 57 % der Kinder ohne HWI mit einem bilateralen Reflux diagnostiziert wurden.

Für Kinder mit HWI wurde mit 56 % zu 44 % ein entgegengesetztes Verhältnis von uni- zu bilateralem Reflux festgestellt. Das stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die bei Kindern mit HWI unter Einbeziehung aller Refluxgrade ebenfalls einen bilateralen Reflux mit 43 - 46 % fanden (Lama et al. 2000, Lee et al. 2006, Wennerstrom et al. 2000a). Andere Autoren beschrieben dagegen auch in dieser Patientengruppe ein Überwiegen des bilateralen Refluxes (Smellie et al. 2001a, Weiss et al. 1992). In den beiden letztgenannten Studien wurden allerdings nur Kinder mit Refluxgrad III + IV untersucht. Diese weisen bekanntermaßen häufiger einen bilateralen Reflux auf als Kinder mit nicht dilatierenden Refluxen (Beetz und Stein 2007). Auch zwei weitere Studien berichteten mit circa 55 % über einen häufiger bilateral auftretenden Reflux (Goldraich und Goldraich 1992, Silva et al. 2003, Soyulu et al. 2008).

Allerdings waren bei Silva et al. (2003) auch Kinder ohne HWI in die Auswertung eingeschlossen, die wie oben beschrieben, häufiger einen bilateralen Reflux aufweisen. Soylu et al. (2008) untersuchten nur Patienten mit HWI und allen Refluxgraden. Sie schlossen jedoch 24 % der Kinder mit einem VUR aufgrund fehlender DMSA-Befunde oder einem zu kurzem Beobachtungszeitraum aus. Über diese Kinder liegen keine Daten bezüglich Lateralität und Ausprägung der Refluxe vor. Daher muss auch hier davon ausgegangen werden, dass die Häufigkeit des bilateralen Refluxes in dieser Studie nicht repräsentativ ist.

Insgesamt ist anhand unserer Daten und dem Vergleich mit der vorhandenen Literatur festzustellen, dass in der Gruppe der Kinder ohne HWI bilaterale Refluxe deutlich überwiegen, während in der Gruppe der Kinder mit HWI der unilaterale Reflux mindestens gleich häufig auftritt, wahrscheinlich sogar etwas häufiger als der bilaterale Reflux.

4.4 Parenchymschäden

4.4.1 Nierennarben

Die Prognose der Refluxkrankheit wird vor allem durch das Ausmaß der Nierenschädigungen bestimmt. Bereits zu Beginn der Forschung auf dem Gebiet des VUR wurden diese Nierenschädigungen unter dem Begriff der Refluxnephropathie zusammengefasst (Hodson und Edwards 1960).

Seit dem Jahr 1987 wurde in verschiedenen Studien über Kinder mit VUR berichtet, die trotz fehlender Hinweise auf Harnwegsinfektionen in der Anamnese bereits Nierenschäden aufwiesen. Diese imponieren zumeist durch verkleinerte Nieren mit einer global verminderten Nierenfunktion. Betroffene RE zeigen vor allem bilaterale und hochgradige Refluxes (Anderson und Rickwood 1991, Burge et al. 1992, Crabbe et al. 1992, Gordon et al. 1990, Najmaldin et al. 1990b, Yeung et al. 1997).

Als wichtiges Ergebnis unserer Studie ist hervorzuheben, dass Refluxnieren bei Kindern ohne vorherige HWI gleich häufig Nierenschäden aufwiesen wie Kinder mit HWI (40 % der RE). Betrachtete man anstatt der einzelnen RE den Anteil der betroffenen Kinder, waren sogar mehr Kinder ohne HWI (65 %) von Nierenschäden betroffen als Kinder mit HWI (51 %). Der in der vorliegenden Studie gefundene hohe Anteil von Nierenschäden ist bei Kindern, die nach HWI diagnostiziert wurden, in der Literatur bereits mehrfach beschrieben worden. Er wird mit 30 - 54 % der RE angegeben (Ditchfield et al. 1994, Jansen und Scholtmeijer 1990, Lenaghan et al. 1976, Olbing et al. 2000, Polito et al. 2000, Smellie et al. 2001a). Die Daten

von 4 dieser Studien (Jansen und Scholtmeijer 1990, Lenaghan et al. 1976, Olbing et al. 2000, Smellie et al. 2001a) lassen sich aber nur in begrenztem Umfang mit unseren Daten vergleichen, da in jenen Studien das i.v. Pyelogramm zur Beurteilung von Nierennarben eingesetzt wurde. Die in unserer Studie angewendete DMSA-Szintigrafie ist dem Pyelogramm aber in Sensitivität und Spezifität bei der Erfassung von Parenchymläsionen deutlich überlegen (Goldraich und Goldraich 1995). Es können unter Umständen 2 Jahre vergehen, bis eine pyelonephritische Nierenarbe im i.v. Pyelogramm sichtbar wird (Beetz und Stein 2007). Somit muss davon ausgegangen werden, dass in den genannten Studien nicht alle Nierenschäden erkannt worden sind und die realen Prozentzahlen von Parenchymveränderungen noch höher liegen. Szintigrafisch diagnostizierte Ditchfield (1994) Nierenschäden bei 45 % der RE von Kindern mit HWI. Eine weitere Studie berichtete von szintigrafischen Nierenschäden bei 84 % der RE (Bailey et al. 1992). Allerdings wurde in dieser Studie nicht zwischen Kindern mit und ohne vorherige HWI differenziert, sodass 33 % der beobachteten Patienten keine HWI in der Anamnese zeigten. Zudem wurden nur Patienten mit einem Refluxgrad IV + V in die Studie eingeschlossen. Dies begründet wahrscheinlich den sehr hohen Anteil von RE mit Nierenschäden.

In unserer Studie zeigte sich in der Gruppe der Kinder mit HWI ein deutlicher Trend zu schwereren Schäden bei höhergradigen Refluxen. Unsere Ergebnisse erklären somit den höheren Anteil von Schäden in Studien, die nur hochgradige Refluxen betrachteten. Unterstützt werden können auch Studien, wonach hochgradige Refluxen in der Gesamtpopulation einen unabhängigen Einflussfaktor für die Entwicklung von Nierennarben darstellen (Goldman et al. 2000, Jodal 1987, Silva et al. 2003, Soylu et al. 2008). Schließt man, wie bereits unter 4.3. beschrieben, in der Gruppe der Kinder mit HWI Kinder mit hypoplastischen Nieren zum Diagnosezeitpunkt aus der Auswertung aus und nimmt an, dass es sich hierbei um bereits kongenital geschädigte Nieren handelt, verstärkt sich die Korrelation zwischen der Höhe des Refluxes und der Schwere der Nierenschäden.

In der Gruppe der Kinder ohne HWI traten dagegen in der hier vorgelegten Studie Parenchymschäden unabhängig vom Schweregrad des Refluxes auf. Für alle Refluxgrade überwogen mit circa 80 % die schweren Nierenschäden mit einem Score 3 - 4b nach Piepsz. Dies unterstützt die These, dass diese Nierenschäden im Rahmen einer komplexen urologischen Entwicklungsstörung entstehen und der Reflux einen Teil dieser Fehlbildung darstellt, aber nicht ursächlich für die Entstehung der Nierenschäden verantwortlich ist (Beetz und Stein 2007).

Andere Studien postulieren dagegen, dass Nierenschäden auch bei pränatal diagnostizierten Kindern fast ausschließlich bei Refluxen Grad IV + V auftreten (Marra et al. 1994, Yeung et al. 1997). Mehrere Autoren konnten dagegen auch Narben bei Kindern mit einem Refluxgrad I nachweisen (Farhat et al. 2000, Goldraich und Goldraich 1992, Upadhyay et al. 2003, Wan et al. 1996). In diese letztgenannten Studien reihen sich die Daten unserer Studie ein. 41 % der Nierenschäden in der Gruppe der Kinder ohne HWI betrafen RE mit einem Refluxgrad I + II. Somit zeigen Kinder mit HWI ein größeres Risiko Nierenschäden zu entwickeln, wenn sie hochgradige Refluxe aufweisen. Für Kinder ohne HWI ist das hohe Risiko für die Entwicklung schwerer Nierenschäden dagegen unabhängig vom Refluxgrad. In der hier vorgelegten Studie entsprachen 82 % aller Parenchymveränderungen der Kinder ohne HWI einem Score 3 - 4b und damit einer globalen Reduktion des Nierengewebes. Unsere Ergebnisse liegen damit am oberen Ende der bisher ermittelten Prozentsätze solcher Schäden für pränatal diagnostizierte Patientengruppen, die mit 67 - 79 % angegeben werden (Burge et al. 1992, Yeung et al. 1997). Die globale Reduktion des Nierenparenchyms wird derzeit zur Unterscheidung von kongenitalen Schäden gegenüber erworbenen Schäden, die mit fokalen Narbenbereichen imponieren, angewendet (Assael et al. 1998, Yeung et al. 1997). Auch in der Gruppe der Kinder mit HWI lag der Anteil von Schäden mit Score 3 - 4b an allen Parenchymveränderungen bei 67 %. Unter Ausschluss der Kinder mit hypoplastischen Nieren zum Zeitpunkt der Diagnose verminderte er sich auf 55 %. Dies unterstreicht, dass wahrscheinlich ein beträchtlicher Anteil der Kinder dieser Gruppe bereits kongenitale Schäden aufwies. Durch den Ausschluss der Kinder mit einem Nierenvolumen auf oder unterhalb der 3. Perzentile konnten wir diesen Anteil verringern, was sich in einer Abnahme der Nieren mit global vermindertem Parenchym in der DMSA-Szintigrafie zeigte. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass weiterhin ein Anteil von Kindern in dieser Gruppe verblieb, deren Nierenschäden durch die Entwicklung im Mutterleib bedingt sind und nicht aufgrund der HWI entstanden.

Wie oben beschrieben, betrug der Anteil der Nierenschädigung bei Patienten ohne HWI in der hier vorgelegten Studie 65 % bzw. 40 % der RE. Der Anteil der Nierenschädigung in der Szintigrafie bei Kindern mit einem pränatal auffälligem US lag dagegen in den meisten bisherigen Studien nur bei 14 - 40 % (Anderson und Rickwood 1991, Burge et al. 1992, Gordon et al. 1990, Marra et al. 1994, McIlroy et al. 2000, Najmaldin et al. 1990b, Penido Silva et al. 2006, Tsai et al. 1998, Yeung et al. 1997). Bei Geschwistern von Refluxpatienten wird die Rate mit 12 - 38 % angegeben (Houle et al. 2004, Kenda et al. 1991, Lewy und Belman 1975, Noe 1992, Wan et al. 1996). Die niedrigere Rate von Parenchymschäden vorheriger Studien

im Vergleich zu unseren Ergebnissen könnte daraus resultieren, dass in diesen genannten Studien nicht primär zwischen Kindern ohne und mit HWI unterschieden worden ist. Es wurden vielmehr einzelne Patientengruppen die pränatal oder im Rahmen von Screeninguntersuchungen diagnostiziert wurden, untersucht. Andere Untersuchungen wählten dagegen den gleichen Ansatz wie unsere Studie. Sie unterschieden ebenfalls zwischen Kindern ohne und mit HWI und konnten gleichsam einen sehr hohen Anteil von Nierenschäden bei Kindern ohne HWI zeigen. So berichteten Nguyen et al. (2000) bei 60 % der Patienten über Nierenschäden. In einer weiteren Studie von Refluxpatienten bis zum ersten Lebensjahr zeigten 85 % der RE ohne HWI Parenchymschäden, aber nur 63 % der RE mit HWI (Lama et al. 2000). Auch Fichtner et al. (1993) ermittelten in einer Studie mit 103 Patienten einen höheren Anteil von Nierenschäden in der pränatalen Gruppe (29 %) als im Gesamtkollektiv der Kinder mit Reflux (20 %) am gleichen Krankenhaus. Allerdings machten sie keine Angaben über den Anteil der Kinder mit HWI in der pränatalen Gruppe bzw. in der Gesamtgruppe ihrer Refluxpatienten. In einer prospektiven Studie von Greenfield (1992) wurde eine Gruppe von Kindern ohne HWI ebenfalls direkt einer Infektionsgruppe gegenüber gestellt. Auch wenn der Anteil der gefundenen Nierenschäden mit 18 % für Kinder ohne HWI und 20 % in der Infektionsgruppe deutlich niedriger lag als in unserer Studie, bestätigt diese prospektive Studie doch, dass Nierenschäden in beiden Patientengruppen gleich häufig auftreten.

In der Vergangenheit wurden kongenitale Nierenschäden zudem mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechtes beschrieben (Lama et al. 2000, Sillen et al. 1996, Yeung et al. 1997). In der hier vorgelegten Studie dagegen, konnte bei Kindern ohne HWI kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung der RE mit Zeichen einer Nierenschädigung festgestellt werden. Von den 13 Jungen (20 RE) und 13 Mädchen (22 RE) mit einer DMSA-Szintigrafie zeigten sowohl 8 RE der Jungen (40 %) als auch 8 RE der Mädchen (36 %) einen Score > 0. Hochgradige Schäden traten aber häufiger bei Jungen (3 RE [15 %] Score 3, 4 RE [20 %] Score 4a + 4b) als bei Mädchen (4 RE [18 %] Score 3, 2 RE [9 %] Score 4a + 4b) auf.

Dagegen fanden sich bei Patienten mit HWI Nierenschäden häufiger bei Jungen (47 %), als bei Mädchen (38 %). Dies ist wahrscheinlich auch auf den erhöhten Anteil an hochgradigen und bilateralen Refluxen bei Jungen dieser Gruppe zurückzuführen.

Insgesamt konnte in der multivariaten Analyse für beide Patientengruppen das männliche Geschlecht als unabhängiger Einflussfaktor auf die Nierenschädigung identifiziert werden. Die Ergebnisse dieser vorgelegten Studie könnten damit die Theorie der passageren

hyperkontraktilen Blase oder subvesikalen Obstruktion in utero beim männlichen Fetus als Begünstigung für die Entwicklung einer kongenitalen Nierenschädigung (Avni und Schulman 1996) unterstützen. So könnte der sogenannte „Wasserhammer-effekt“, welcher wahrscheinlich aufgrund des gesteigerten Blasendrucks infolge der transienten Obstruktion entsteht, die Schädigung des Nierenparenchyms beim Jungen verstärken und somit besonders schwere Nierenschäden verursachen. Der Hauptanteil der Nierenschädigung, der bei Jungen und Mädchen gleich häufig zu finden ist, basiert dagegen wahrscheinlich auf der Induktion von dysplastischem Nierengewebe, welche durch die Verbindung einer dystop entspringenden Ureterknospe mit weniger differenzierten Anteilen des metanephrogenen Blastems bedingt ist (Mackie und Stephens 1975).

In unserer Studie konnte als weiterer unabhängiger Einflussfaktor für das Auftreten einer Nierenschädigung für beide Patientengruppen neben dem männlichen Geschlecht und dem rezidivierenden Auftreten von Harnwegsinfektionen bis zum Diagnosezeitpunkt der unilaterale Reflux identifiziert werden. Während sowohl für den unilateralen als auch den bilateralen Reflux bei circa 50 % der Patienten Nierenschäden gefunden wurden, traten in Bezug auf die RE bei Kindern mit bilateralem Reflux signifikant weniger Parenchymschäden auf (36 % zu 50 %). Kein Unterschied zeigte sich hinsichtlich der Schwere des Refluxgrades (jeweils circa 60 % \geq Grad III) und dem Grad der Schädigung (jeweils circa 75 % Score 3 - 4b). Gleiche Ergebnisse zeigten Silva et al. (2007), die ebenfalls den unilateralen Reflux und das männliche Geschlecht als unabhängige Einflussfaktoren des Nierenschadens identifizierten.

Im Rahmen der Auswertung der DMSA-Szintigrafie bei Kindern mit einem unilateralem Reflux wurden Daten für 58 nicht refluxive Niereneinheiten erhoben. 10 dieser Niereneinheiten fielen in die Gruppe der Kinder ohne HWI, keine dieser RE zeigte Nierenschäden. Von den 58 untersuchten refluxfreien Niereneinheiten in der Gruppe der Kinder mit HWI zeigten 10 (21 %) in der DMSA-Szintigrafie Parenchymveränderungen. Zudem imponierten 70 % dieser Nierenschäden als fokale Narben (Score 1 + 2). Daher handelte es sich hierbei wahrscheinlich um pyelonephritische Nierenschäden und nicht um transiente Refluxes, welche sich zum Zeitpunkt der Diagnose schon zurückgebildet hatten. In der hier vorgelegten Studie wurde somit nach HWI ein doppelt so hoher Anteil von Nierenschäden für Refluxseinheiten (40 %) gegenüber nicht refluxiven Niereneinheiten (21 %) gefunden. Dies bestätigt damit frühere Untersuchungen, wonach auch ohne VUR Narben entstehen können, deren prozentualer Anteil aber geringer ist (Beetz et al. 1989, Lee et al.

2006, Polito et al. 2001). Eine aktuelle Metaanalyse ermittelte für Kinder und deren RE ein 2,8fach bzw. 3,7fach erhöhtes Risiko, nach einer akuten PN Nierenschäden zu entwickeln (Faust et al. 2008).

4.4.3 Seitengetrennte Nierenfunktion

Mehrere Studien, die die Nierenfunktion mittels Szintigrafie untersuchten, bedienten sich nicht eines Scores für die Nierenschäden, sondern beurteilten die Nierenfunktion anhand der ermittelten seitengetrennten Nierenfunktion.

Auch in der hier vorgelegten Studie wurden für alle Kinder mit einer szintigrafischen Untersuchung zusätzlich die Werte für die seitengetrennte Nierenfunktion erfasst. Die Daten von Kindern mit bilateraler Nierenschädigung wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da in diesen Fällen kein Rückschluss auf die echte Partialfunktion der Niere möglich ist.

So zeigte über die Hälfte unserer Kinder ohne HWI einen Uptake unter 45 %. Damit reiht sich unsere Studie in vorherige Veröffentlichungen ein, die für im pränatalen oder postnatalen Ultraschall diagnostizierte Kinder in 14 - 67 % der Fälle einen Uptake unter 45 % feststellten (Brophy et al. 2002, Elder 1992, Farhat et al. 2000, Marra et al. 1994, Stock et al. 1998). Der Mittelwert des Uptakes unserer Kinder ohne HWI lag bei 36 % und damit deutlich unter dem Normbereich, der zwischen 45 - 55 % liegt (Piepsz et al. 1999, Prigent et al. 1999). Somit zeigten Kinder ohne HWI eine signifikant schlechtere Nierenfunktion als Kinder mit HWI, deren Mittelwert mit 44 % an der unteren Grenze des Normbereiches lag. Dies bestätigt die Ergebnisse von Lama et al. (2000), die für Kinder ohne HWI ebenso einen Mittelwert der seitengetrennten Nierenfunktion von 36 %, für Kinder mit HWI von 43 % ermittelten. Kinder mit HWI zeigten in dieser vorgelegten Studie bezüglich des Uptakes nicht nur einen besseren Mittelwert als Kinder ohne HWI. Ebenso war in dieser Gruppe der Anteil von Kindern mit einem Uptake < 45 % geringer (41 %). Auch bezüglich dieser Daten stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit vorherigen Veröffentlichungen überein. So berichtete Stockland (1996) über eine verminderte Nierenfunktion unter 45 % bei 38 % der Kinder mit HWI.

4.4.4 Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose

Kinder, die bis einschließlich des 6. Lebensmonates diagnostiziert wurden, zeigten in unserer Studie weniger Nierenschäden als ältere Kinder. In der differenzierten Betrachtung der beiden Patientengruppen bestätigte sich dieser Zusammenhang allerdings nur für die Gruppe der

Kinder mit HWI. Hier traten alle Schweregrade der Nierenschädigung bei älteren Kindern vermehrt auf. Kinder ohne HWI zeigten dagegen keine signifikante Korrelation der Parenchymschäden mit dem Alter. Dies unterstreicht den kongenitalen Charakter der gefundenen Schäden in dieser Patientengruppe. Prozentual traten aber auch in dieser Patientengruppe häufiger Schäden nach dem 6. Lebensmonat auf. Das ist wahrscheinlich vor allem auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Zudem waren 15 % der Patienten (27 % der RE) ohne HWI, die eine DMSA-Szintigrafie erhielten, ≤ 3 Monate alt. Es ist bekannt, dass die tubuläre Funktion bei Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten meist noch nicht ausgereift ist. Damit könnte die geringere Anzahl von gefundenen DMSA-Veränderungen auch zu einem Teil dadurch erklärt werden (Stokland et al. 1996). Auffällig ist zudem, dass die Zunahme der Schäden bei Patienten ohne HWI nach einem Diagnosealter von 6 Monaten vor allem Nierenschäden mit einem Score = 1 betraf. Während bis zu einem Diagnosealter von 6 Monaten kein Kind in dieser Patientengruppe einen Score 1 oder 2 zeigte, wurden im höheren Diagnosealter 3 Patienten mit einem Score = 1 diagnostiziert. Die 3 betroffenen Kinder (2 Mädchen, 1 Junge) waren 1, 2 und 7,5 Jahre alt. Bei einem Scores 1 + 2 handelt es sich um fokale Narben, wie sie vor allem bei Schäden gefunden werden, die im Rahmen einer HWI entstehen. Daher ist es wahrscheinlich, dass diese fokalen Parenchymschäden in der Gruppe der Kinder ohne HWI nicht kongenital bedingt sind, sondern im Rahmen von asymptomatischen HWI entstanden.

In Bezug auf die Daten für Kinder mit HWI unterstützt unsere Studie die Aussage mehrerer Autoren, die ebenso einen Zusammenhang zwischen dem Diagnosealter und dem Ausmaß der Nierenschädigung beschrieben. Der Altersgrenzwert, ab dem vermehrt Schäden gefunden wurden, war in den Studien verschieden und lag zwischen 6 und 26 Monaten (Jakobsson und Svensson 1997, Lee et al. 2006, Orellana et al. 2004, Soylu et al. 2008). Eine aktuelle Studie gab eine 1,2fache Erhöhung des Risikos für Narben pro Lebensjahr an (Sweeney et al. 2001).

Bei der Beurteilung der Altersabhängigkeit von Nierenschäden müssen bestimmte physiologische Besonderheiten in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen werden. Vor allem bei Patienten mit HWI ist zu berücksichtigen, dass Nierennarben teilweise nicht sofort in der Bildgebung sichtbar sind. So ist es möglich, dass eine DMSA-Szintigrafie durchgeführt wurde, bevor sich Schäden, beispielsweise aufgrund einer Infektion, entwickeln konnten. Dieser Effekt trug eventuell auch zu der vermehrten Diagnose von Nierenschäden bei älteren Kindern bei.

4.5 Verlauf

4.5.1 Maturation

Unter konservativer Therapie heilte der VUR in unserer Studie nach einer mittleren Beobachtungszeit von 5 Jahren bei 65 % der Patienten (75 % der RE) spontan aus und reiht sich damit in die Heilungsraten anderer Studien ein.

In der bisher größten prospektiven Untersuchung, der Internationalen Refluxstudie, waren 38 % der Patienten mit einem Refluxgrad III + IV nach 5 Jahren refluxfrei (Olbing et al. 1992), nach 10 Jahren betrug der Anteil 52 % (Smellie et al. 2001b). In anderen Studien, die Patienten mit allen Refluxgraden betrachteten, trat nach 1 bis 3,3 Jahren bei 27 bis 75 % eine Maturation ein (Burge et al. 1992, Goldraich und Goldraich 1992, Gordon et al. 1990, Kakizaki et al. 1998, Steele et al. 1989, Zerlin et al. 1993). Die genauen Zeitangaben für die Refluxrückbildung variieren zwischen den verschiedenen Studien. Dies ist am ehesten auf die unterschiedliche Selektion der eingeschlossenen Patienten und unterschiedliche Studiendesigns zurückzuführen. Einheitlich konnte in allen Studien nachgewiesen werden, dass die Rückbildungsdauer mit dem Refluxgrad korreliert. (Edwards et al. 1977, Smellie et al. 1975). Auch in unserer Studie zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Rückbildungstendenz von circa 10 % pro steigendem Refluxgrad. Eine Ausnahme stellte nur der Reflux V. Grades dar. Die Maturationsraten der RE mit einem Refluxgrad V waren nach 2 Jahren im Vergleich zu Grad IV sogar besser, nach 5 Jahren ungefähr gleich gut. Dies ist wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl von nur 6 konservativ behandelten RE mit Grad V in diesem Studienkollektiv zurückzuführen. Nach 5 Jahren betrugen die Rückbildungsraten für Grad I bis V 100 %, 85 %, 83 %, 70 % und 67 %. Die medianen Rückbildungszeiten für Refluxgrade I bis V lagen bei 1,6 bis 3,5 Jahren.

In der vorhandenen Literatur wurden zuvor für Grad I + II Heilungsraten von bis zu 83 % innerhalb eines Beobachtungszeitraumes bis 3 - 7 Jahren beschrieben, mit Heilungsraten von 10 bis 25 % pro Jahr (Arant 1992, Edwards et al. 1977, Schwab et al. 2002, Wennerstrom et al. 1998). Höhergradige Refluxes zeigten in ihrer Rückbildungswahrscheinlichkeit eine starke Abhängigkeit vom Alter des Patienten zum Diagnosezeitpunkt und der Lateralität des Refluxes (uni- oder bilateral). So wurden innerhalb eines Zeitraumes von 2,5 - 5 Jahren für Refluxes mit Grad III Heilungsraten bis 68 %, für Grad IV bis 60% beschrieben, wenn der Reflux unilateral auftrat (Arant 1992, Birmingham Reflux Study Group 1987, Elder et al. 1997, Huang und Tsai 1995, McLorie et al. 1990, Schwab et al. 2002). In einer Metaanalyse von Elder et al. (1997) wurde bei Kindern über 5 Jahren mit einem bilateralen Reflux Grad III eine Maturationrate von nur 20 % ermittelt. In der Gruppe der Kinder bis 2 Jahre mit unilateralem

Reflux lag die mittlere Rückbildungsrate dagegen bei 70 %. Die spontane Rückbildung eines Reflux V. Grades ist laut mehreren Studien kaum zu erwarten (Huang und Tsai 1995, McLorie et al. 1990). Andere Veröffentlichungen mit einem Beobachtungszeitraum von 1,6 - 4 Jahren, beschrieben dagegen Rückbildungsraten von bis zu 40 % (Burge et al. 1992, Farhat et al. 2000, Upadhyay et al. 2003). Damit reihen sich unsere Daten in die letztgenannten Studien ein. RE mit einem Refluxgrad V zeigten eine gute spontane Rückbildungstendenz von 33 % nach 2 Jahren bzw. 67 % nach 5 Jahren. Diese hohen Rückbildungsraten des Refluxgrades V unterstreichen, dass auch bei diesen Kindern, vor allem im ersten Lebensjahr, ein konservatives Management im Großteil der Fälle indiziert ist.

Insgesamt zeigten die Kinder dieser Studie damit bessere Rückbildungsraten, als sie in der Mehrheit der vorherigen Refluxstudien beschrieben wurden. Unsere mittlere Beobachtungszeit von 5 Jahren war allerdings länger als in den meisten vorherigen Studien. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer längeren Beobachtungsdauer die Rückbildung der Refluxe weiter voranschreitet. So wiesen in einer Follow-up Studie über 10 Jahre nach 5 Jahren 15 % der RE mit einem Refluxgrad III - V eine Maturation auf, nach 10 Jahren lag deren Anteil bereits bei 52 % (Smellie et al. 2001a).

Im Vergleich der zwei beobachteten Patientengruppen unserer Studie zeigen Kinder mit HWI eine signifikant bessere Refluxrückbildung als Kinder ohne HWI. Während sich nach 2 bzw. 5 Jahren bei 48 % bzw. 88 % der RE von Kindern mit HWI der Reflux vollständig zurückbildete, waren es in der Gruppe der Kinder ohne HWI nur 46 % bzw. 72 % der RE. Gleiches berichtete auch Lama (2000), der während einer Beobachtungszeit von 3,5 Jahren eine Rückbildungsrate von 76 % bei Kindern mit vorheriger HWI und von nur 38 % bei Kindern ohne HWI dokumentierte. Damit lag die Rate noch deutlich niedriger als in unserer Studie. Die schlechtere Maturation in der bis zur Diagnose infektionsfreien Gruppe kann zum einen durch den erhöhten Anteil von hochgradigen Refluxen Grad IV + V in dieser Patientengruppe erklärt werden. In der hier vorgelegten Studie war der Anteil dieser Refluxgrade bei Kindern ohne HWI im Vergleich zu Kindern mit HWI doppelt so hoch (27 % zu 14 %). Wie bereits dargestellt, sinken die Rückbildungsraten pro Refluxgrad um circa 5-10 %. Die vergleichsweise schlechtere Rückbildungstendenz in der Studie von Lama et al. (2000) ist damit wahrscheinlich durch den sehr hohen Anteil von RE mit einem Refluxgrad IV + V (85 % bzw. 63 %) in ihrer beobachteten Population zu erklären. Zum anderen stellt der erhöhte Anteil von Kindern mit bilateralem Reflux einen Grund für die schlechtere Maturation der Gruppe der Kinder ohne HWI dar. So zeigte sich in einer separaten Analyse

unserer Studie eine signifikant langsamere Rückbildung des bilateralen Refluxes gegenüber dem unilateral auftretenden Reflux (68 % zu 93 %). Diese Abhängigkeit wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Smellie et al. 2001a, Tamminen-Mobius et al. 1992, Upadhyay et al. 2003) und vor allem für Reflux Grad III - V bestätigt (Elder et al. 1997). Zudem berichten einige Autoren, dass sich Refluxes bei Kindern mit schwergradigen Nierenschäden schlechter zurückbilden (Edwards et al. 1977, Godley et al. 2001, Nepple et al. 2008, Yeung et al. 1997). Wie beschrieben, zeigen in unserer Studie Kinder ohne HWI häufiger schwergradige Nierenschäden als Kinder mit HWI. Auch dies kann zu einem Teil den Unterschied in der Rückbildungstendenz zwischen den zwei Patientengruppen bedingen.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass Kinder mit neonatalem Reflux eine gute Rückbildungstendenz zeigen. In unserer Studie waren nach circa 3 Jahren 50 % der Refluxes unabhängig von ihrem Refluxgrad maturiert. In der vorhandenen Literatur wurden für den neonatalen Reflux ähnliche Rückbildungsraten von 20 - 55 % nach 2 Jahren angegeben (Anderson und Rickwood 1991, Burge et al. 1992, Farhat et al. 2000, Godley et al. 2001, Gordon et al. 1990, Herndon et al. 1999, Penido Silva et al. 2006, Steele et al. 1989, Upadhyay et al. 2003, Yeung et al. 1997).

Bei Betrachtung der Maturation müssen bei der Interpretation und dem Vergleich der eigenen Ergebnisse zu vorherigen Untersuchungen die verschiedenen Studiendesigns berücksichtigt werden. So unterscheidet sich die Definition der Rückbildung eines Refluxes in den verschiedenen Studien. Einige Autoren beurteilen einen Reflux erst als zurückgebildet, wenn zwei aufeinanderfolgende MCS- oder MCU-Untersuchungen keinen Anhalt für einen Reflux zeigen (Olbing et al. 1992, Smellie et al. 2001a). In dieser vorgelegten Studie war dagegen eine einmalige unauffällige Refluxuntersuchung ausreichend, um das Kriterium der Rückbildung zu erfüllen. Durch eine zweite Überprüfung der Refluxrückbildung (zumeist nach 6 - 12 Monaten) würde sich das mediane Rückbildungsalter erhöhen und die Rückbildungsrate im Beobachtungszeitraum sinken. Zudem ist die Berechnung der Rückbildungsrate auch abhängig von der Größe der Population und der Frequenz in der eine MCS oder MCU durchgeführt wurde. Aktuell herrscht eine große Variationsbreite bezüglich der Zeitintervalle zwischen den MCU- oder MCS-Kontrolluntersuchungen. Während manche Autoren Intervalle von 6 - 18 Monaten empfehlen, (Elder 1992), wird an der Kinderklinik Jena ein konservativeres Regime angewendet. Kontrolluntersuchungen werden nur aller 2 - 3 Jahre durchgeführt.

4.5.2 Durchbruchsinfektionen

Während der Beobachtungszeit kam es bei 22 % der Kinder ohne vorherige HWI zu Durchbruchsinfektionen. Damit stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit denen anderer Studien von asymptomatisch diagnostizierten Kindern überein, bei denen Raten von circa 25 % beschrieben worden sind (Burge et al. 1992, Gordon et al. 1990, Scott 1993, Steele et al. 1989, Yeung et al. 1997). In der Gruppe der Kinder mit HWI lag der Anteil in unserer Studie ebenfalls bei 21,8 % und damit etwas niedriger als in vergleichbaren Studien mit 26 - 39 % (Jodal et al. 1992, Olbing et al. 1992, Tamminen-Mobius et al. 1992). Allerdings traten in der hier vorgelegten Studie bei Kindern mit HWI im Verlauf häufiger rezidivierende HWI auf (42 %) als bei Kindern ohne HWI (25 %). Für die Prognose der Krankheit ist dies bedeutsam. In mehreren Studien konnte festgestellt werden, dass das Auftreten von rezidivierenden HWI der entscheidende Risikofaktor für die Entwicklung von Narben darstellt (Dave und Khoury 2008, Jodal 1987) und das Risiko einer Schädigung mit der Anzahl der Rezidive korreliert (Jodal 1987, Nuutinen und Uhari 2001, Smellie et al. 1981, Winberg et al. 1974). Auch in der hier vorgelegten Studie konnte das Auftreten von rezidivierenden HWI als unabhängiger Risikofaktor für Parenchymschäden ermittelt werden. Im Verlauf zeigten sich dann auch in der Gruppe der Kinder mit HWI signifikant häufiger neu aufgetretene und progrediente Nierenparenchymschäden als bei Kindern ohne HWI (siehe unten).

4.5.1 Nierenschäden

Diagnostik und Therapie des VUR werden aktuell intensiv diskutiert. Lange Zeit stellte die Entscheidung zwischen Operation oder konservativer Antibiotika-Langzeitprophylaxe die Hauptfrage im Therapieregime des Refluxes dar. Aktuell wird dagegen die Frage nach der grundsätzlichen Therapie bei einem VUR gestellt. Soll man eine dauerhafte Prophylaxe durchführen oder lediglich die auftretende HWI therapieren? Das zunehmende Bewusstsein über kongenitale Nierenschädigungen im Rahmen einer multifaktoriellen Fehlentwicklung nährt diesen Streit. Einige Experten unterstreichen weiterhin die Rolle der HWI bei der Entstehung von Nierenarben und plädieren daher für eine umfassende Diagnostik und Therapie. In den letzten Jahren ist jedoch aufgrund verschiedener Studien und Meta-Analysen die führende Rolle der HWI bei der Entstehung von Narben in Frage gestellt worden (siehe 1.2.1.). Inzwischen argumentieren viele Experten, dass ein Großteil der Nierenschäden kongenital bedingt ist (Gordon et al. 2003) und somit die HWI keine entscheidende Rolle für die Entwicklung der RNP spielt. Aus diesen Überlegungen heraus zweifeln sie den Nutzen der Prophylaxe mit Antibiotika und den Einsatz von strahlenintensiver Bildgebung bei Kindern

mit Verdacht auf VUR an. In Anbetracht dieser Diskussion stellt sich zwingend die Frage nach der Prognose und dem Verlauf der kongenitalen RNP.

In unserem Follow-up wurde innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraumes von 3,8 Jahren bei Patienten ohne HWI bei Diagnosestellung keine Verschlechterung in der Szintigrafie gefunden, obwohl 60 % der Kinder bis zur DMSA-Folgeuntersuchung eine HWI entwickelten. Alle diese Infektionen traten nach dem 1. Lebensjahr auf (1 Jahr bis 6 Jahre). Dass sich trotz der Infektionen keine neuen Narben entwickelten, unterstützt die These, dass die Infektion in den ersten 12 Lebensmonaten der wichtigste Faktor für die Entwicklung von Nierennarben darstellt. Nieren sind somit vor allem im ersten Lebensjahr gefährdet, Narben aufgrund einer HWI zu entwickeln (Sheridan et al. 1991). Betrachtet man die seitengetrennte Nierenfunktion dieser Kinder, war der Verlauf ähnlich benigne. Nur ein Kind ohne HWI verschlechterte sich. Dieser Junge hatte im Beobachtungszeitraum eine Pyelonephritis entwickelt. Damit zeigten Kinder ohne HWI insgesamt einen besseren Verlauf in Bezug auf Nierenschäden als Kinder mit einem HWI bei Diagnosestellung. In dieser Gruppe lag die Anzahl der Kinder mit neuen Narben oder Narbenprogression bei 28 % und damit signifikant höher als in der Gruppe der Kinder ohne HWI. 50 % dieser Nieren hatten in der initialen Szintigrafie keinen Hinweis auf Parenchymveränderung gezeigt. Diese Ergebnisse könnten dadurch erklärt werden, dass Kinder mit vorheriger HWI im Beobachtungszeitraum häufiger mehr als ein HWI-Rezidiv zeigten und somit das Risiko für die Entwicklung von Nierenschäden bei ihnen erhöht war (siehe 4.5.2). Dies unterstreicht die Analyse von Soylu (2008), der das rezidivierende Auftreten von HWI und eine schon zuvor bestehende Schädigung der Niere als Risikofaktor für die Entstehung oder Zunahme von Nierennarben beschrieb. Allerdings muss in der Beurteilung dieser Ergebnisse erneut berücksichtigt werden, dass Nierennarben teilweise nicht sofort in der Szintigrafie sichtbar sein können, wie bereits unter 4.4.4 beschrieben.

Mehrere vorherige Studien untersuchten bereits den Verlauf der Nierenschädigung bei VUR. Darunter waren auch einige Studien mit sehr großen Patientenkollektiven. So wurden bei Patienten mit VUR und vorangegangener HWI nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren in circa 23 % neue oder progrediente Narben festgestellt (Birmingham Reflux Study Group 1987, Weiss et al. 1992). Olbig et al. (2003) beschrieben nach 10 Jahren Beobachtungszeitraum einen Anteil von 18 %. Diese Daten bestätigen unsere Ergebnisse für Kinder mit HWI. Bei der vergleichenden Betrachtung dieser Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass die genannten Studien das i.v. Pyelogramm zur Diagnose der Nierenschäden nutzten (siehe 4.4.1)

und damit eventuell ein Teil der Narben nicht erkannt wurde. Andere Studien, die Kinder mit einer HWI zur Diagnose untersuchten, ermittelten mit 8 - 11 % einen deutlich geringeren Anteil von neuen oder progredienten Narbenbereichen in der DMSA-Szintigrafie (McLorie et al. 1990, Soyulu et al. 2008) als sie in unserer Studie gefunden wurde.

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Studien veröffentlicht, die Kinder untersuchten, welche pränatal diagnostiziert wurden und somit in der Regel noch keine HWI aufwiesen. Unsere Ergebnisse für Kinder ohne HWI reihen sich in den Großteil dieser Studien ein. Scott (1997) fand in einer kleinen prospektiven Studie bei nur einem Kind im Verlauf neue Narben. Marra et al. (1994) berichteten in einer Untersuchung von 27 Kindern nur bei einem Patienten über eine Verschlechterung um 8 % der Nierenfunktion. Dieser Junge entwickelte während der Beobachtungszeit allerdings eine prolongierte symptomatische PN. Weitere retrospektive Studien konnten ebenso weder Narbenprogression noch neue Narben in einer Beobachtung von Kindern mit pränatalem auffälligen US über 2 - 7 Jahre zeigen (Arena et al. 2001, Marra et al. 1994, McIlroy et al. 2000, Penido Silva et al. 2006). Dagegen fand die Arbeitsgruppe um Upadhyay (2003) nach einer Beobachtungszeit von 4 Jahren bei 14 % der untersuchten Patienten eine Verschlechterung im Uptake. Die betroffenen Patienten zeigten keine HWI im Verlauf, was für eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der kongenitalen Nierenschädigung spricht. Neue Nierenschäden traten auch in dieser Studie nicht auf.

Bei Postulierung eines günstigen Verlaufes der Nierenschäden, vor allem bei Patienten ohne HWI, ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des relativ kurzen Beobachtungsverlaufes von 3,8 Jahren anhand der hier vorgelegten Studie keine definitiven Aussagen über das Outcome der Refluxpatienten getroffen werden können. Zudem handelte es sich in unserer Studie um ein Patientenkollektiv, welches in regelmäßiger engmaschiger Betreuung durch die Kinderklinik war. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass in einer Population, die weniger intensiv betreut wird, die Rate an Durchbruchinfektionen eventuell höher ist und somit auch die Rate an Nierenschäden ansteigen würde.

4.5.4 Sonografische Darstellung der Parenchymschäden

Als Nebenergebnis unserer Studie bleibt festzuhalten, dass die sonografische Untersuchung der Nieren zur Feststellung von Parenchymschäden nicht geeignet ist. Weder sonografische Zeichen für Narben, noch eine aufgehobene MRD zeigten eine positive oder negative

Vorhersagewahrscheinlichkeit über 65 %. Dies ist vor allem in der niedrigen Sensitivität dieser Methode von circa 20 % hinsichtlich der Zeichen für Parenchymschäden begründet. Frühere Studien bestätigten ebenfalls die niedrige Sensitivität der Sonografieuntersuchung (Nguyen et al. 2000, Shanon et al. 1992, Yen et al. 1994).

Auch in der Verlaufsuntersuchung stellte die Abnahme des Nierenvolumens kein Zeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion dar. Eine Verringerung des Nierenvolumens auf oder unter die 3. Perzentile zeigten 10 % der Kinder dieser Studie. Diese Verminderung des Nierenvolumens korrelierte jedoch weder mit einer Verschlechterung der GFR noch mit einer Abnahme des Uptakes oder dem Auftreten bzw. der Zunahme von Parenchymschäden in der DMSA-Szintigrafie. Damit kann auch im Verlauf nicht auf eine Szintigrafie verzichtet werden, wenn die Frage nach einer Progression oder Abnahme der Parenchymschäden beantwortet werden soll.

4.5.5 Glomeruläre Filtrationsrate und chronische Niereninsuffizienz

In der hier vorgelegten Studie wurde die GFR der Patienten anhand der dokumentierten Kreatinin-Werte nach der Schwartz-Formel berechnet. Kinder unter einem Jahr wurden dabei nicht in die Auswertung einbezogen, da deren glomeruläre Filtrationsrate noch nicht ausgereift und somit nicht mit den Werten älterer Kinder vergleichbar ist.

Schon zu Beginn der Beobachtung zeigten Kinder ohne HWI eine signifikant niedrigere GFR (circa 10 ml/min/1,73 m²) als Kinder mit HWI. Das spricht für eine bereits zum Diagnosezeitpunkt bestehende kongenitale Einschränkung der Nierenfunktion. 6 Kinder ohne vorherige HWI (22 %) hatten bereits eine GFR-Verminderung unter < 90 ml/min/1,73 m². Die mediane GFR dieser Kinder lag aber im Normbereich. In der Gruppe der Kinder mit HWI zeigten dagegen nur 13 Patienten (13 %) einen GFR < 90 ml/min/1,73 m². Auch 5 dieser 13 Kinder (39 %) hatten jedoch bereits eine mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1,73 m².

Die RNP stellt in 7 - 17 % die Ursache des terminalen Nierenversagens im Kindesalter dar (Broyer et al. 1993, Craig et al. 2000, Fenton et al. 1995). Aktuelle Daten aus Italien identifizieren die RNP mit 26 % als die Hauptursache für das chronische Nierenversagen im Kindesalter (Ardissino et al. 2003). Trotz der verbesserten Therapie des VUR, der Möglichkeit der pränatalen Diagnose und somit frühzeitigen Verhütung von HWI zeigte sich seit 1960 keine Abnahme der Inzidenz der chronischen Niereninsuffizienz und des terminalen Nierenversagens aufgrund der RNP (Craig et al. 2000). Das lässt darauf schließen, dass es sich

bei den Betroffenen vor allem um Kinder mit kongenitaler RNP handelt, die bisher nicht therapeutisch beeinflusst werden kann. Betrachtet man den Verlauf der Nierenfunktion bei kongenitalen RNP, müssen die Daten der oben genannten Studien besonders berücksichtigt werden, da in aktuellen Untersuchungen festgestellt wurde, dass Jungen und Kinder mit hochgradigem und bilateralem Reflux ein deutlich erhöhtes Risiko zeigen, eine Niereninsuffizienz zu entwickeln (Ardissino et al. 2003, Caione et al. 2004a, Penido Silva et al. 2006).

Eine weitere wichtige Erkenntnis aktueller Studien ist zudem, dass die Nierenfunktion im Kindesalter lange stabil bleiben kann, aber in der Pubertät absinkt (Silva et al. 2006a). So zeigen 56 % der Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz und VUR in der Kindheit im Alter von 20 Jahren bereits ein terminales Nierenversagen (Ardissino et al. 2004). Den detaillierten Verlauf der Nierenfunktion beschreibt eine aktuelle Studie, die die chronische Niereninsuffizienz bei Kindern mit dysplastischen Nieren (35 % mit VUR) untersuchte (Gonzalez Celedon et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass die Nierenfunktion sich anfangs bei 82 % der Kinder um circa $6,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pro Lebensjahr verbesserte. Dieser Trend hielt bis zu einem Alter von 3,2 Jahren an. Danach sank die Nierenfunktion bei 47 % langsam ab, während 53 % weiterhin eine stabile Nierenfunktion aufwiesen. Zum Zeitpunkt der Pubertät kam es bei 43 % der Patienten zu einer raschen Abnahme der GFR, 57 % zeigten auch weiterhin eine stabile Funktion.

Das Follow-up unserer Studie ist damit zu kurz, um den Verlauf der Nierenfunktion sicher zu beurteilen. Das Alter lag am Ende des Beobachtungszeitraumes im Median bei 6 Jahren und damit deutlich unter dem Pubertätsbeginn. In der Verlaufsuntersuchung wies der Großteil der Kinder beider Patientengruppen eine stabile Nierenfunktion auf. Bei Kindern ohne HWI lag die GFR mit $111,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ weiterhin circa $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ unter der der Kinder mit HWI ($120,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Eine verminderte Nierenfunktion mit einer GFR unter $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ zeigten 3 von 16 Kindern der Gruppe der Kinder ohne HWI und 7 von 44 Kindern mit HWI.

Andere Follow-up Studien, die die Entwicklung der GFR bei Patienten mit VUR untersuchten, liegen bisher nur vereinzelt vor. So beobachteten Smellie et al. (2001b) über 10 Jahre Kinder mit bilateralem Reflux Grad III + IV, die zur Diagnose bereits eine HWI entwickelt hatten und zwischen 1 - 12 Jahren alt waren. Die mittlere GFR lag mit $72 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ deutlich unter den Daten unserer Studie. Dies ist wahrscheinlich durch

die Selektion von Refluxpatienten mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz, in der oben genannten Studie, bedingt. Nach 10 Jahren nahm die GFR in der genannten Studie um circa 7 % ab. In einer Studie bei Erwachsenen mit RNP zeigten 25 - 30 % der Patienten eine Niereninsuffizienz (Zhang und Bailey 1995). Follow-up Studien zum neonatalen Reflux konnten bisher nur über die Entwicklung der Nierenfunktion bis zum Schulalter berichten. Sie zeigten, dass sich die Nierenfunktion bei Kindern, die zum Beginn der Beobachtung eine normale GFR aufwiesen, nicht verschlechterte. Bei Kindern, die zu Beginn der Beobachtung bereits eine erniedrigte GFR aufwiesen, verbesserte sich zumeist die Funktion in den ersten Lebensmonaten. Zwischen dem 1. und 3. Lebensjahr verschlechterten sich diese bei 60 % der Kinder erneut. (Assael et al. 1998).

4.6 Kritische Einschätzung dieser Studie

Die Ergebnisse dieser vorgelegten Studie müssen mit einigen Einschränkungen betrachtet werden. Dazu gehören der retrospektive Charakter und die damit verbundene Variation in der Beobachtungszeit und ein fehlendes Behandlungs- und Untersuchungsprotokoll. Dadurch konnte ein gewisser Selektionsbias nicht vermieden werden. So wurden im klinischen Alltag vermehrt Kinder mit hochgradigem Reflux oder mit Komplikationen einer DMSA-Szintigrafie zugeführt. Diese Patienten stellen auch die Gruppe mit dem höchsten Risiko für Nierennarben dar. Zudem wurde bei Kindern ohne vorherige HWI nur bei bestimmten Ultraschall-Befunden eine MCU- bzw. MCS-Diagnostik angeschlossen (siehe 2.5.2). Daher muss davon ausgegangen werden, dass wahrscheinlich ein beträchtlicher Teil der Kinder mit neonatalem Reflux initial nicht diagnostiziert wurde. Diese Kinder werden dann häufig im Kindesalter nach einem HWI diagnostiziert. Dagegen wurden nahezu alle Kleinkinder mit einer PN einer Refluxdiagnostik zugeführt.

4.7 Schlussfolgerung

In der hier vorgelegten Studie wurde zwischen Kindern ohne HWI und mit HWI zum Diagnosezeitpunkt unterschieden. Dabei wurde die Gruppe der Kinder ohne HWI als die Gesamtheit der Kinder mit neonatalem Reflux, also pränatal und postnatal diagnostizierte Kinder sowie Kinder, die im Rahmen von Geschwisterscreenings untersucht wurden, angenommen. Es konnte aber nicht ausgeschlossen werden, dass auch in der Gruppe der Kinder mit HWI Kinder mit einer kongenitalen Schädigung eingeschlossen wurden.

Kinder mit HWI sind charakterisiert durch das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit vermehrt unilateralen und nicht dilatierenden Refluxen. Sie werden zumeist nach dem 1. Lebensjahr diagnostiziert. Demgegenüber stehen die Kinder ohne HWI, welche mehrheitlich innerhalb der ersten Lebensmonate diagnostiziert werden und bei denen bilaterale und hochgradige Refluxen überwiegen. Zudem waren in dieser Gruppe die Geschlechter zu gleichen Teilen vertreten. Der ungewöhnlich hohe Anteil von Mädchen mit neonatalem Reflux in unserer Studie wurde in vorherigen Studien nicht beschrieben. Weiterhin muss hervorgehoben werden, dass Kinder ohne eine HWI in der Anamnese mit 40 % mindestens so häufig, allerdings schwergradigere, Nierenschäden aufweisen als Kinder mit vorheriger HWI. Während in der Gruppe der Kinder mit HWI eine Korrelation zwischen dem Grad des Refluxes und der Schwere der Nierenschädigung festgestellt werden kann, treten bei Kindern ohne HWI unabhängig vom Refluxgrad zu 80 % schwergradige Parenchymschäden auf. Kongenitale Schäden betreffen beide Geschlechter zu gleichen Teilen, jedoch sind die Parenchymschäden bei Jungen schwerer ausgeprägt.

Die Maturation des VUR ist abhängig vom Refluxgrad und deutlich verschlechtert für Kinder mit bilateralem Reflux. Der neonatale Reflux weist mit einer medianen Rückbildungsdauer von 3 Jahren eine gute Rückbildungstendenz auf. Allerdings ist diese signifikant schlechter als die der Kinder mit HWI (2,1 Jahre).

Im Follow-up zeigte sich keine Veränderung der szintigrafischen Parenchymschäden in der Gruppe der Kinder ohne HWI, während Kinder mit HWI eine Zunahme und Progression in 25 % der RE zeigten. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum dieser Studie zu kurz um den Langzeitverlauf genauer zu beurteilen.

Aufgrund unserer Studie und den Daten anderer aktueller Langzeitstudien muss davon ausgegangen werden, dass die kongenitale RNP eine wichtige Rolle bei der Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz im Kindesalter darstellt. Bisher fehlen aber prospektive Langzeitstudien bei neonatal diagnostizierten, primär asymptomatischen, Kindern. Diese sind dringend notwendig. Es gilt zu untersuchen, ob es Therapiekonzepte gibt, die die Prognose dieser Kinder verbessern und so die Progression zum terminalen Nierenversagen aufhalten können. Aufgrund der aktuell vorliegenden Daten und der zunehmenden Infragestellung einer antibiotischen Prophylaxe des Refluxes, ist die Durchführung und der Nutzen eines forcierten Refluxscreenings derzeit fraglich.

In zukünftigen Therapiestudien bei Kindern mit HWI und VUR muss daher das Vorliegen potenzieller kongenitaler RNP unbedingt berücksichtigt werden.

5 LITERATURVERZEICHNIS

Aggarwal VK, Verrier Jones K. 1989. Vesicoureteric reflux: screening of first degree relatives. *Arch Dis Child*, 64 (11):1538-1541.

Alexander SR, Arbus GS, Butt KM, Conley S, Fine RN, Greifer I, Gruskin AB, Harmon WE, McEnery PT, Nevins TE, et al. 1990. The 1989 report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 4 (5):542-553.

American Academy of Pediatrics. 1999. Committee on quality improvement subcommittee on urinary tract infection practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*, 103 (4):843-852.

Anderson PA, Rickwood AM. 1991. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol*, 67 (3):267-271.

Arant BS, Jr. 1991. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis*, 17 (5):491-511.

Arant BS, Jr. 1992. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1683-1687.

Arant BS, Jr. 2001. Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy In: Greenberg ANKF, Hrsg. *Primer on Kidney Disease*. Aufl. Elsevier Saunders Verlag,

Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. 2003. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*, 111 (4 Pt 1):e382-387.

Ardissino G, Avolio L, Dacco V, Testa S, Marra G, Vigano S, Loi S, Caione P, De Castro R, De Pascale S, Marras E, Ricciettoni G, Selvaggio G, Pedotti P, Claris-Appiani A, Ciofani A, Dello Strologo L, Lama G, Montini G, Verrina E. 2004. Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol*, 172 (1):305-310.

Arena F, Romeo C, Cruccetti A, Centonze A, Basile M, Arena S, Romeo G. 2001. Fetal vesicoureteral reflux: neonatal findings and follow-up study. *Pediatr Med Chir*, 23 (1):31-34.

Ascenti G, Chimenz R, Zimbaro G, Mazziotti S, Scribano E, Fede C, Ricca M. 2000. Potential role of colour-Doppler cystosonography with echocontrast in the screening and follow-up of vesicoureteral reflux. *Acta Paediatr*, 89 (11):1336-1339.

Assadi FK. 1996. Urinary beta 2-microglobulin as a marker for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 10 (5):642-644.

Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, Pelegatta A, Acerbi L, delli Agnola CA, Selvaggio G, Vegni M, Cecchetti V, Cucchi L. 1998. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol*, 82 (2):252-257.

Austinfeld MS, Snow BW. 1988. Complications of pregnancy in women after reimplantation for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 140 (5 Pt 2):1103-1106.

- Avni EF, Schulman CC. 1996. The origin of vesico-ureteric reflux in male newborns: further evidence in favour of a transient fetal urethral obstruction. *Br J Urol*, 78 (3):454-459.
- Avni FE, Hall, M., Damry, N., Schurmans, T. 2001. Vesico-ureteric reflux. In: Fötter R, Hrsg. *Pediatric urology*. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 121-144.
- Bailey RR. 1981. End-stage reflux nephropathy. *Nephron*, 27 (6):302-306.
- Bailey RR. 1992. Reflux nephropathy. *Lancet*, 339 (8795):745.
- Bailey RR, Lynn KL, Smith AH. 1992. Long-term followup of infants with gross vesicoureteral reflux. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1709-1711.
- Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLorie GA, Bigli D, Khoury AE, Merguerian PA. 2000. Are postoperative studies justified after extravascular ureteral reimplantation? *J Urol*, 164 (3 Pt 2):1064-1066.
- Becu L, Quesada EM, Medel R, Podesta ML, Grunfeld B. 1988. Small kidney associated with primary vesicoureteral reflux in children. A pathological overhaul. *Eur Urol*, 14 (2):127-140.
- Beetz R, Stein R. 2007. Primärer vesikoureteraler Reflux. *pädiatrische praxis*, 70:255-275.
- Beetz R, Mannhardt-Laakmann W, Schofer O. 1998. *Kinderurologische Sprechstunde - Orientierungshilfen für die Praxis*. 12te Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Beetz R, Schulte-Wissermann H, Troger J, Riedmiller H, Mannhardt W, Schofer O, Hohenfellner R. 1989. Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension. *Eur Urol*, 16 (5):366-371.
- Beetz R, Bökenkamp, A., Brandis, M., Hoyer, P., John, U., Kemper, M.J., Kirschstein, M., Kuwertz-Bröking, E., Misselwitz, J., Müller-Wiefel, D.E., Rascher, W. 2001. Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege: Konsensusgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) in Kooperation mit dem Arbeitskreis Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie und mit der Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie in der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie. *Der Urologe A*, (40):495-509.
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. 1997. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*, 349 (9044):17-19.
- Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. 1998. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics*, 102 (6):1422-1425.
- Berrocal T, Gaya F, Arjonilla A, Lonergan GJ. 2001. Vesicoureteral reflux: diagnosis and grading with echo-enhanced cystosonography versus voiding cystourethrography. *Radiology*, 221 (2):359-365.
- Bhathena DB, Weiss JH, Holland NH, McMorro RG, Curtis JJ, Lucas BA, Luke RG. 1980. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *Am J Med*, 68 (6):886-892.

Birmingham Reflux Study Group. 1987. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295 (6592):237-241.

Bläker F. 1994. Erkrankungen der Niere, der ableitenden Harnwege und der äußeren Geschlechtsorgane. In: Von Harnack G, Hrsg. *Kinderheilkunde*. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag,

Blickman JG, Taylor GA, Lebowitz RL. 1985. Voiding cystourethrography: the initial radiologic study in children with urinary tract infection. *Radiology*, 156 (3):659-662.

Bonnin F, Lottmann H, Sauty L, Garel C, Archambaud F, Baudouin V, El Ghoneimi A, Loirat C, Bok BD, Aigrain Y. 2001. Scintigraphic screening for renal damage in siblings of children with symptomatic primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int*, 87 (6):463-466.

Bosio M. 1998. Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol*, 28 (4):250-255.

Brophy MM, Austin PF, Yan Y, Coplen DE. 2002. Vesicoureteral reflux and clinical outcomes in infants with prenatally detected hydronephrosis. *J Urol*, 168 (4 Pt 2):1716-1719; discussion 1719.

Broyer M, Chantler C, Donckerwolcke R, Ehrich JH, Rizzoni G, Scharer K. 1993. The paediatric registry of the European Dialysis and Transplant Association: 20 years' experience. *Pediatr Nephrol*, 7 (6):758-768.

Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. 1992. Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1743-1745.

Cain MP, Pope JC, Casale AJ, Adams MC, Keating MA, Rink RC. 1998. Natural history of refluxing distal ureteral stumps after nephrectomy and partial ureterectomy for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 160 (3 Pt 2):1026-1027.

Caione P, Villa M, Capozza N, De Gennaro M, Rizzoni G. 2004a. Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int*, 93 (9):1309-1312.

Caione P, Ciofetta G, Collura G, Morano S, Capozza N. 2004b. Renal damage in vesico-ureteric reflux. *BJU Int*, 93 (4):591-595.

Capozza N, Caione P. 2002. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr*, 140 (2):230-234.

Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED, Abbott GD, Lynn KL. 1985. Vesicoureteric reflux: segregation analysis. *Am J Med Genet*, 20 (4):577-584.

Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Cheng HL. 2001. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr Taiwan*, 42 (2):84-89.

Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, Fay WP, Goldstein MB, Jindal K, Mandin H, et al. 1992. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis*, 19 (3):214-234.

Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. 2004. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*, 43 (7):619-625.

Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, Zurakowski D, Share JC, Bar-Sever Z, Mitchell KD, Bauer SB. 1997. Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol*, 157 (6):2287-2290.

Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. 2007. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *Jama*, 298 (2):179-186.

Coulthard MG. 2008. Is reflux nephropathy preventable, and will the NICE childhood UTI guidelines help? *Arch Dis Child*, 93 (3):196-199.

Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SE. 1992. Use of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol*, 148 (4):1229-1231.

Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. 2000. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics*, 105 (6):1236-1241.

Darge K. 2002. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol*, 17 (1):52-60.

Darge K, Ghods S, Zieger B, Rohrschneider W, Troeger J. 2001. Reduction in voiding cystourethrographies after the introduction of contrast enhanced sonographic reflux diagnosis. *Pediatr Radiol*, 31 (11):790-795.

Darge K, Duetting T, Zieger B, Mohring K, Rohrschneider W, Troger J. 1998. [Diagnosis of vesicoureteral reflux with echo-enhanced micturition urosonography]. *Radiologe*, 38 (5):405-409.

Darge K, Moeller RT, Trusen A, Butter F, Gordjani N, Riedmiller H. 2005. Diagnosis of vesicoureteric reflux with low-dose contrast-enhanced harmonic ultrasound imaging. *Pediatr Radiol*, 35 (1):73-78.

Darge K, Troeger J, Duetting T, Zieger B, Rohrschneider W, Moehring K, Weber C, Toenshoff B. 1999. Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology*, 210 (1):201-207.

Dave S, Khoury AE. 2008. Diagnostic approach to reflux in 2007. *Adv Urol*:367320.

de Vargas A, Evans K, Ransley P, Rosenberg AR, Rothwell D, Sherwood T, Williams DI, Barratt TM, Carter CO. 1978. A family study of vesicoureteric reflux. *J Med Genet*, 15 (2):85-96.

Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, van Dijck M, Van de Ven W, Fryns JP, Proesmans W. 1998. Vesico-ureteral reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr*, 157 (4):265-271.

Diamond DA, Rabinowitz R, Hoenig D, Caldamone AA. 1996. The mechanism of new onset contralateral reflux following unilateral ureteroneocystostomy. *J Urol*, 156 (2 Pt 2):665-667.

Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. 1985. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol*, 15 (1):38-43.

Ditchfield MR, de Campo JF, Nolan TM, Cook DJ, Grimwood K, Powell HR, Sloane R, Cahill S. 1994. Risk factors in the development of early renal cortical defects in children with urinary tract infection. *AJR Am J Roentgenol*, 162 (6):1393-1397.

Eccles MR, Bailey RR, Abbott GD, Sullivan MJ. 1996. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. *Hum Mol Genet*, 5 Spec No:1425-1429.

Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. 1977. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J*, 2 (6082):285-288.

Elder JS. 1992. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1750-1754.

Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. 2006. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*, 175 (2):716-722.

Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM, 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. 1997. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 157 (5):1846-1851.

Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bagli D, Merguerian P, Khoury A. 2000. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol*, 164 (3 Pt 2):1057-1060.

Faust WC, Diaz M, Pohl HG. 2008. Incidence of Post-Pyelonephritic Renal Scarring: A Meta-Analysis of the Dimercapto-Succinic Acid Literature. *J Urol*,

Fenton S, Desmeules M, Copleston P, Arbus G, Froment D, Jeffery J, Kjellstrand C. 1995. Renal replacement therapy in Canada: a report from the Canadian Organ Replacement Register. *Am J Kidney Dis*, 25 (1):134-150.

Fernbach SK, Feinstein KA, Schmidt MB. 2000. Pediatric voiding cystourethrography: a pictorial guide. *Radiographics*, 20 (1):155-168; discussion 168-171.

Fichtner J, Iwasaki K, Shrestha G, Ikoma F. 1993. Primary vesicoureteral reflux in children under one year of age: the case for conservative management? *Int Urol Nephrol*, 25 (2):141-146.

Garin EH, Campos A, Homsy Y. 1998. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol*, 12 (3):249-256.

Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. 2006. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 117 (3):626-632.

Godley ML, Desai D, Yeung CK, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. 2001. The relationship between early renal status, and the resolution of vesico-ureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU Int*, 87 (6):457-462.

Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. 2000. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 14 (5):385-388.

Goldraich NP, Goldraich IH. 1992. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1688-1692.

Goldraich NP, Goldraich IH. 1995. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 9 (2):221-226; discussion 227.

Gonzalez Celedon C, Bitsori M, Tullus K. 2007. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol*, 22 (7):1014-1020.

Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barratt TM, Dillon MJ. 1996. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet*, 347 (9002):640-643.

Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. 1990. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol*, 65 (4):407-412.

Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. 2003. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 14 (3):739-744.

Gordon I, Piepsz, A., Colarinha p., Hahn, K., Fischer, S., Porn, U., Olivier P., Sixt, R., van Velzen, J. 2000. Empfehlung zur Durchführung der Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung. Leitlinien übernommen vom Pediatric Committee der European Association of Nuclear Medicine (EANM, 2000). *Nuklearmedizin*, (4):297-309.

Greenfield SP, Afshani E. 1992. Vesicoureteral reflux in children with and without a history of urinary tract infection: a comparative analysis. *Urology*, 40 (4):339-342.

Greenfield SP, Griswold JJ, Wan J. 1993. Ureteral reimplantation in infants. *J Urol*, 150 (5 Pt 1):1460-1462.

Greenfield SP, Ng M, Wan J. 1997. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol*, 158 (2):574-577.

Habib R, Broyer M, Benmaiz H. 1973. Chronic renal failure in children. Causes, rate of deterioration and survival data. *Nephron*, 11 (2):209-220.

Hansson S, Martinell J, Stokland E, Jodal U. 1997. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*, 11 (3):499-512.

Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stokland E, Wennerstrom M, Jodal U. 2004. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol*, 172 (3):1071-1073; discussion 1073-1074.

Haraoka M, Senoh K, Ogata N, Furukawa M, Matsumoto T, Kumazawa J. 1996. Elevated interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring and/or vesicoureteral reflux. *J Urol*, 155 (2):678-680.

Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. 1991. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 66 (2):232-234.

Hellstrom M, Jacobsson B. 1999. Diagnosis of vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl*, 88 (431):3-12.

Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. 1999. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol*, 162 (3 Pt 2):1203-1208.

Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, Chan N, Kreczy A, van Velzen D. 1992. Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 6 (5):439-444.

Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Sudo M. 1997. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int*, 52 (3):811-816.

Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. 1992. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1657-1661.

Hoberman A, Wald ER. 1999. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J*, 18 (11):1020-1021.

Hodson CJ. 1959. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proc R Soc Med*, 52:669-672.

Hodson CJ, Edwards D. 1960. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol*, 11:219-231.

Hoenig DM, Diamond DA, Rabinowitz R, Caldamone AA. 1996. Contralateral reflux after unilateral ureteral reimplantation. *J Urol*, 156 (1):196-197.

Hofmann V, Deeg K.H., Hover P.F. 1996. *Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. 2. te Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag.

Hohenfellner R, Riedmiller H. 1986. Anomalien des unteren Harntraktes/ Vesikorenaler Reflux. In: Hohenfellner R, Hrsg. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Aufl. Stuttgart:

Holland NH, Kazee M, Duff D, McRoberts JW. 1982. Antimicrobial prophylaxis in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Rev Infect Dis*, 4 (2):467-474.

Hollowell JG, Greenfield SP. 2002. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 168 (5):2138-2141.

Houle AM, Cheikhelard A, Barrieras D, Rivest MC, Gaudreault V. 2004. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. *BJU Int*, 94 (1):123-125.

Huang FY, Tsai TC. 1995. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol*, 9 (6):715-717.

Hutch JA. 1952. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol*, 68 (2):457-469.

Iannaccone G, Panzironi PE. 1955. Ureteral reflux in normal infants. *Acta radiol*, 44 (6):451-456.

International Reflux Study Committee. 1981. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*, 67 (3):392-400.

Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. 1999. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl*, 88 (431):22-30.

Jakobsson B, Svensson L. 1997. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr*, 86 (8):803-807.

Jakobsson B, Soderlundh S, Berg U. 1992. Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Arch Dis Child*, 67 (11):1338-1342.

Jakobsson B, Jacobson SH, Hjalmas K. 1999. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Paediatr Suppl*, 88 (431):31-39.

Jansen H, Scholtmeijer RJ. 1990. Results of surgical treatment of severe vesicoureteric reflux. Retrospective study of reflux grades 4 and 5. *Br J Urol*, 65 (4):413-417.

Jaswon MS, Dibble L, Puri S, Davis J, Young J, Dave R, Morgan H. 1999. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80 (2):F135-138.

Jodal U. 1987. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am*, 1 (4):713-729.

Jodal U. 1994. Aspects of clinical trials of drug efficacy in children with uncomplicated infections. *Infection*, 22 Suppl 1:S10-11.

Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J, Tamminen-Mobius T. 1992. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1650-1652.

Kakizaki H, Nonomura K, Yamashita T, Shibata T, Koyama T, Koyanagi T. 1998. Clinical features of vesicoureteral reflux in infants and outcome of conservative therapeutic approach. *Eur Urol*, 34 (3):221-225.

Kass EJ, Kernen KM, Carey JM. 2000. Paediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU Int*, 86 (1):94-96.

Kenda RB. 2001. Imaging techniques for the detection of vesicoureteric reflux: what and when? *Nephrol Dial Transplant*, 16 (1):4-7.

Kenda RB, Kenig T, Budihna N. 1991. Detecting vesico-ureteral reflux in asymptomatic siblings of children with reflux by direct radionuclide cystography. *Eur J Pediatr*, 150 (10):735-737.

Kincaid-Smith PS, Bastos MG, Becker GJ. 1984. Reflux nephropathy in the adult. *Contrib Nephrol*, 39:94-101.

King LR, Kazmi SO, Belman AB. 1974. Natural history of vesicoureteral reflux. Outcome of a trial of nonoperative therapy. *Urol Clin North Am*, 1 (3):441-455.

Kobayashi H, Wang Y, Puri P. 1997. Increased levels of circulating endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in children with reflux nephropathy. *Eur Urol*, 31 (3):343-346.

Konda R, Sakai K, Ota S, Takeda A, Chida N, Orikasa S. 1997. Urinary excretion of epidermal growth factor in children with reflux nephropathy. *J Urol*, 157 (6):2282-2286.

Kramer SA. 1992. Vesicoureteral reflux. In: Kelais PP, King LR, Belman AB, Hrsg. *Clinical Pediatric Urology*. 3.te Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders Company,

Kumar R, Puri P. 1998. Endoscopic correction of vesicoureteric reflux in failed reimplanted ureters. *Eur Urol*, 33 (1):98-100.

Laberke HG. 1987. Electron microscopic study of pyelointerstitial reflux scars. *Pathol Res Pract*, 182 (3):368-380.

Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. 2001. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol*, 166 (5):1887-1892.

Lama G, Russo M, De Rosa E, Mansi L, Piscitelli A, Luongo I, Esposito Salsano M. 2000. Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol*, 15 (3-4):205-210.

Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F. 2007. The new EANM paediatric dosage card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34 (5):796-798.

Lavine MA, Siddiq FM, Cahn DJ, Caesar RE, Koyle MA, Caldamone AA. 2001. Vesicoureteral reflux after ureteroneocystostomy: indications for postoperative voiding cystography. *Tech Urol*, 7 (1):50-54.

Lebowitz RL. 1992. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1640-1642.

Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. 1985. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*, 15 (2):105-109.

Lee JH, Son CH, Lee MS, Park YS. 2006. Vesicoureteral reflux increases the risk of renal scars: a study of unilateral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21 (9):1281-1284.

Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F, Stephens FD. 1976. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol*, 115 (6):728-730.

Lewy PR, Belman AB. 1975. Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatr*, 86 (6):851-856.

Lich R, Jr., Howerton LW, Jr., Goode LS, Davis LA. 1964. The Ureterovesical Junction of the Newborn. *J Urol*, 92:436-438.

Lines D. 1982. 15th century ureteric reflux. *Lancet*, 2 (8313):1473.

Liu C, Chin T, Wei C. 1998. Surgical treatment of vesicoureteral reflux in infants under 3 months of age. *J Pediatr Surg*, 33 (11):1716-1719.

Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. 1969. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol*, 102 (4):504-509.

Mackie GG, Stephens FD. 1975. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol*, 114 (2):274-280.

Mackie GG, Awang H, Stephens FD. 1975. The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg*, 10 (4):473-481.

Mansfield JT, Snow BW, Cartwright PC, Wadsworth K. 1995. Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: an update with 25 years of followup. *J Urol*, 154 (2 Pt 2):787-790.

Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. 1994. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr*, 124 (5 Pt 1):726-730.

Martinell J, Jodal U, Lidin-Janson G. 1990. Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. *Bmj*, 300 (6728):840-844.

McGovern JH, Marshall V.F., Paquin AJ. 1960. Vesicoureteral regurgitation in children. *J Urol*, 83:122-149.

McIlroy PJ, Abbott GD, Anderson NG, Turner JG, Mogridge N, Wells JE. 2000. Outcome of primary vesicoureteric reflux detected following fetal renal pelvic dilatation. *J Paediatr Child Health*, 36 (6):569-573.

McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, Churchill BM, Gilmour RF, Khoury AE. 1990. High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy. *J Urol*, 144 (2 Pt 2):537-540; discussion 545.

- Mendoza JM, Roberts JA. 1983. Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J Urol*, 130 (3):602-606.
- Mentzel HJ, Vogt S, Patzer L, Schubert R, John U, Misselwitz J, Kaiser WA. 1999. Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol*, 173 (3):737-740.
- Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA. 1998. Incidence of contralateral vesicoureteral reflux following unilateral extravesical detrusorrhaphy (ureteroneocystostomy). *J Urol*, 159 (6):2126-2128.
- Misselwitz J, John, U., Vogt, S. . 1993. Verlauf und Prognose der Pyelonephritis im Säuglingsalter. *Kinderärztliche Praxis*, 61:134-138.
- Müller-Suur R, Gutsche, H. . 1994. No evidence for tubular reabsorption of DMSA. *Eur J Nucl Med* 21:744.
- Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. 1990a. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg*, 25 (4):387-390.
- Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. 1990b. Fetal vesicoureteric reflux. *Br J Urol*, 65 (4):403-406.
- Nepple KG, Knudson MJ, Austin JC, Cooper CS. 2008. Abnormal renal scans and decreased early resolution of low grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 180 (4 Suppl):1643-1647; discussion 1647.
- Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA, Connolly LP, Gobet R, Borer JG, Barnewolt CE, Ephraim PL, Treves ST, Retik AB. 2000. 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 164 (5):1674-1678; discussion 1678-1679.
- Nielsen JB, Djurhuus JC, Jorgensen TM. 1984. Lower urinary tract dysfunction in vesicoureteral reflux. *Urol Int*, 39 (1):29-31.
- Noe HN. 1992. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1739-1742.
- Noe HN. 1995. The current status of screening for vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 9 (5):638-641.
- Nuutinen M, Uhari M. 2001. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol*, 16 (1):69-72.
- Olbing H. 2002. Vesikoureteraler Reflux. In: Schärer K, Mehls O, Hrsg. *Pädiatrische Nephrologie*. 1te Aufl. Berlin: Springer Verlag,
- Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. 2003. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol*, 18 (11):1128-1131.
- Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Wikstad I. 1992. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year

report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1653-1656.

Olbing H, Hirche H, Koskimies O, Lax H, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Wikstad I. 2000. Renal growth in children with severe vesicoureteral reflux: 10-year prospective study of medical and surgical treatment: the International Reflux Study in Children (European branch). *Radiology*, 216 (3):731-737.

Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng ND, Fettich J, Chaiwatanarat T, Sonmezoglu K, Kumar D, Park YH, Samuel AM, Sixt R, Bhatnagar V, Padhy AK. 2004. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol*, 19 (10):1122-1126.

Oswald J, Brenner E, Schwentner C, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, Radmayr C. 2003. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux: a morphological and immunohistochemical characterization. *J Urol*, 170 (6 Pt 1):2423-2427.

Paquin AJ, Jr. 1959. Ureterovesical anastomosis: the description and evaluation of a technique. *J Urol*, 82:573-583.

Parekh DJ, Pope JCt, Adams MC, Brock JW, 3rd. 2002. Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol*, 167 (1):283-284.

Patzner L, Seeman T, Luck C, Wuhl E, Janda J, Misselwitz J. 2003. Day- and night-time blood pressure elevation in children with higher grades of renal scarring. *J Pediatr*, 142 (2):117-122.

Penido Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. 2006. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21 (1):86-91.

Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A, for the North East Italy Prophylaxis in VURsg. 2008. Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis and Renal Scars? A Randomized, Controlled Trial

Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, Stratakis J, Neratzoulakis J, Gourtsoyiannis N. 2006. Fluoroscopy-controlled voiding cystourethrography in infants and children: are the radiation risks trivial? *Eur Radiol*, 16 (4):846-851.

Persad R, Kamineni S, Mouriquand PD. 1994. Recurrent symptoms of urinary tract infection in eight patients with refluxing ureteric stumps. *Br J Urol*, 74 (6):720-722.

Piepsz A, Blafox MD, Gordon I, Granerus G, Majd M, O'Reilly P, Rosenberg AR, Rossleigh MA, Sixt R. 1999. Consensus on renal cortical scintigraphy in children with urinary tract infection. Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. *Semin Nucl Med*, 29 (2):160-174.

Piepsz A, Tamminen-Mobius T, Reiners C, Heikkila J, Kivisaari A, Nilsson NJ, Sixt R, Risdon RA, Smellie JM, Soderborg B. 1998. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr*, 157 (9):753-758.

Pistor K, Scharer K, Olbing H, Tamminen-Mobius T. 1985. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany: II. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death. Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Clin Nephrol, 23 (6):278-284.

Politano VA. 1975. Vesico-ureteral reflux. In: Glenn JF, Hrsg. Urologic Surgery. 2te Aufl. New York: Harper and Row Publishers, 272-293.

Polito C, Rambaldi PF, Mansi L, Di Toro R, La Manna A. 2001. Unilateral vesicoureteric reflux: Low prevalence of contralateral renal damage. J Pediatr, 138 (6):875-879.

Polito C, Rambaldi PF, Signoriello G, Mansi L, La Manna A. 2006. Permanent renal parenchymal defects after febrile UTI are closely associated with vesicoureteric reflux. Pediatr Nephrol, 21 (4):521-526.

Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. 2000. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. J Urol, 164 (2):479-482.

Prigent A, Cosgriff P, Gates GF, Granerus G, Fine EJ, Itoh K, Peters M, Piepsz A, Rehling M, Rutland M, Taylor A, Jr. 1999. Consensus report on quality control of quantitative measurements of renal function obtained from the renogram: International Consensus Committee from the Scientific Committee of Radionuclides in Nephrourology. Semin Nucl Med, 29 (2):146-159.

Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. 1998. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. J Urol, 160 (3 Pt 2):1028-1030; discussion 1038.

Radmayr C, Klauser A, Pallwein L, Zurnedden D, Bartsch G, Frauscher F. 2002. Contrast enhanced reflux sonography in children: a comparison to standard radiological imaging. J Urol, 167 (3):1428-1430.

Ransley PG, Risdon RA. 1975. Renal papillary morphology in infants and young children. Urol Res, 3 (3):111-113.

Ransley PG, Risdon RA. 1978. Reflux and renal scarring. Br J Radiol, 51 (suppl 14):1-35.

Ransley PG, Risdon RA, Godley ML. 1984. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. Contrib Nephrol, 39:320-343.

Reddy PP, Evans K, Hughes PA. 1997. Antimicrobial prophylaxis in children with vesico-ureteral reflux: a randomised prospective study of continuous therapy vs intermittent therapy vs surveillance. Pediatrics Supplement, 100

Riccabona M. 2002. Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography. Eur Radiol, 12 (12):2910-2918.

Riccabona M, Fotter R. 2004. Urinary tract infection in infants and children: an update with special regard to the changing role of reflux. Eur Radiol, 14 Suppl 4:L78-88.

Riccabona M, Lindbichler F, Sinzig M. 2002. Conventional imaging in paediatric uroradiology. Eur J Radiol, 43 (2):100-109.

Ring E, Petritsch P, Riccabona M, Haim-Kuttinig M, Vilits P, Rauchenwald M, Fueger G. 1993. Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr*, 152 (6):523-525.

Roberts JA, Fischman NH, Thomas R. 1982. Vesicoureteral reflux in the primate IV: does reflux harm the kidney? *J Urol*, 128 (3):650-652.

Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, Raymond F, Grellier A, Hazart I, de Parscau L, Salomon R, Champion G, Leroy V, Guignonis V, Siret D, Palcoux JB, Taque S, Lemoigne A, Nguyen JM, Guyot C. 2008. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol*, 179 (2):674-679; discussion 679.

Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. 1992. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol*, 147 (5):1327-1332.

Sampson JA. 1903. Ascending renal infections: With special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. *Hopkins Hospital Bulletin* (14):334.

Schwab CW, Jr., Wu HY, Selman H, Smith GH, Snyder HM, 3rd, Canning DA. 2002. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol*, 168 (6):2594-2599.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. 1987. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, 34 (3):571-590.

Scott JE. 1993. Fetal ureteric reflux: a follow-up study. *Br J Urol*, 71 (4):481-483.

Scott JE, Stansfeld JM. 1968. Ureteric reflux and kidney scarring in children. *Arch Dis Child*, 43 (230):468-470.

Scott JE, Swallow V, Coulthard MG, Lambert HJ, Lee RE. 1997. Screening of newborn babies for familial ureteric reflux. *Lancet*, 350 (9075):396-400.

Shah KJ, Robins DG, White RH. 1978. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child*, 53 (3):210-217.

Shanon A, Feldman W. 1990. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. *J Pediatr*, 117 (2 Pt 1):171-178.

Shanon A, Feldman W, McDonald P, Martin DJ, Matzinger MA, Shillinger JF, McLaine PN, Wolfish N. 1992. Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study. *J Pediatr*, 120 (3):399-403.

Sherbotie JR, Cornfeld D. 1991. Management of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am*, 75 (2):327-338.

Sheridan M, Jewkes F, Gough DCS. 1991. Reflux nephropathy in the 1st year of life — the role of infection. *Pediatr Surg Int*, 6:214-216.

Sheu JC, Huang YH, Chang PY, Wang NL, Tsai TC, Huang FY. 1998. Results of surgery for vesicoureteral reflux in children: 6 years' experience in an Asian country. *Pediatr Surg Int*, 13 (2-3):138-140.

Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Hermansson G, Jacobson B, Hjalmas K. 1996. Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol*, 155 (5):1711-1715.

Silva JM, Diniz JS, Silva AC, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveira EA. 2006a. Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21 (9):1285-1292.

Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Cardoso LS, Vergara RM, Vasconcelos MA, Santo DE. 2006b. Gender and vesico-ureteral reflux: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*, 21 (4):510-516.

Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, Oliveira EA. 2006c. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21 (7):981-988.

Silva JM, Diniz JS, Oliveira EA, Cardoso LS, Marino VS, Pimenta MR, Matos CC, Vieira SB. 2003. Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999. *Int Urol Nephrol*, 35 (2):161-168.

Silva JMP, Diniz JSS, Lima EM, Marino VP, Silva ACS, Cardoso LSB, Vasconcelos MA, Oliveira DSA, Santo DE, Bouisson CM, Oliveira EA. 2007. Risk factors of Reflux Nephropathy: a Multivariate Analysis. In:14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*, 22:1531.

Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. 2004. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 172 (2):694-698; discussion 699.

Skoog SJ, Belman AB, Majd M. 1987. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 138 (4 Pt 2):941-946.

Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. 1975. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl*, 4:S65-72.

Smellie JM, Normand IC. 1975. Bacteriuria, reflux, and renal scarring. *Arch Dis Child*, 50 (8):581-585.

Smellie JM, Normand IC, Katz G. 1981. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney Int*, 20 (6):717-722.

Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, Prescod N, Edwards D. 1985. Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 290 (6486):1957-1960.

Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. 1998. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*, 12 (9):727-736.

Smellie JM, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirche H, Olbing H. 2001a. Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr*, 139 (5):656-663.

Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. 2001b. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet*, 357 (9265):1329-1333.

Soylu A, Demir BK, Turkmen M, Bekem O, Saygi M, Cakmakci H, Kavukcu S. 2008. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*,

Steele BT, De Maria J. 1992. A new perspective on the natural history of vesicoureteric reflux. *Pediatrics*, 90 (1 Pt 1):30-32.

Steele BT, Robitaille P, DeMaria J, Grignon A. 1989. Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux. *J Pediatr*, 115 (1):95-96.

Steele BT, De Maria J, Toi A, Stafford A, Hunter D, Caco C. 1987. Neonatal outcome of fetuses with urinary tract abnormalities diagnosed by prenatal ultrasonography. *Cmaj*, 137 (2):117-120.

Stephens FD, Lenaghan D. 1962. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *J Urol*, 87:669-680.

Stock JA, Wilson D, Hanna MK. 1998. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux. *J Urol*, 160 (3 Pt 2):1017-1018.

Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. 1996. Early 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. *Acta Paediatr*, 85 (4):430-436.

Sweeney B, Cascio S, Velayudham M, Puri P. 2001. Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection. *J Urol*, 166 (2):648-650.

Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, Sixt R. 1992. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1662-1666.

Tauchnitz C. 1994. Harnwegsinfektion. In: Hahn HF, D.; Klein, P., Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie*. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag,

Torres VE, Moore SB, Kurtz SB, Offord KP, Kelalis PP. 1980a. In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol*, 14 (5):217-222.

Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. 1980b. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med*, 92 (6):776-784.

Tsai JD, Huang FY, Tsai TC. 1998. Asymptomatic vesicoureteral reflux detected by neonatal ultrasonographic screening. *Pediatr Nephrol*, 12 (3):206-209.

- Upadhyay J, Shekarriz B, Fleming P, Gonzalez R, Barthold JS. 1999. Ureteral reimplantation in infancy: evaluation of long-term voiding function. *J Urol*, 162 (3 Pt 2):1209-1212.
- Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, Bagli DJ, Khoury AE, Farhat W. 2003. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol*, 169 (5):1837-1841; discussion 1841; author reply 1841.
- Van den Abbeele AD, Treves ST, Lebowitz RL, Bauer S, Davis RT, Retik A, Colodny A. 1987. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: radionuclide cystography. *Pediatrics*, 79 (1):147-153.
- van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, Olbing H. 1992. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1699-1702.
- Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ, Matthews JN. 1997. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *Bmj*, 315 (7113):905-908.
- Wallin L, Bajc M. 1994. The significance of vesicoureteric reflux on kidney development assessed by dimercaptosuccinate renal scintigraphy. *Br J Urol*, 73 (6):607-611.
- Wan J, Greenfield SP, Ng M, Zerlin M, Ritchey ML, Bloom D. 1996. Sibling reflux: a dual center retrospective study. *J Urol*, 156 (2 Pt 2):677-679.
- Wang J, Konda R, Sato H, Sakai K, Ito S, Orikasa S. 2001. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *J Urol*, 165 (1):210-214.
- Weiss R, Duckett J, Spitzer A. 1992. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol*, 148 (5 Pt 2):1667-1673.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. 1998. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152 (9):879-883.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. 2000a. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*, 136 (1):30-34.
- Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. 2000b. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*, 18 (4):485-491.
- Williams G, Lee A, Craig J. 2001. Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 138 (6):868-874.
- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. 1974. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl*, (252):1-20.
- Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. 1983. Acquired renal scars in children. *J Urol*, 129 (6):1190-1194.

Yen TC, Chen WP, Chang SL, Huang YC, Hsieh CP, Yeh SH, Lin CY. 1994. A comparative study of evaluating renal scars by ^{99m}Tc-DMSA planar and SPECT renal scans, intravenous urography, and ultrasonography. *Ann Nucl Med*, 8 (2):147-152.

Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. 2006. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 176 (3):1152-1156; discussion 1156-1157.

Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. 1997. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*, 80 (2):319-327.

Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC. 1993. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology*, 187 (1):157-160.

Zhang Y, Bailey RR. 1995. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J*, 108 (998):142-144.

Zimmerman SW, Uehling DT, Burkholder PM. 1973. Vesicoureteral reflux nephropathy. Evidence for immunologically mediated glomerular injury. *Urology*, 2 (5):534-538.

Zöllner G, Ringert, R.H. 2001. Wertung der Methoden kinderurologischer Diagnostik. In: Sigel A, Ringert, R.H., Hrsg. *Kinderurologie*. Aufl. Berlin: Springer Verlag, 43-48.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben Herr Prof. Dr. med. J. Misselwitz, Frau Dr. med. U. John, Herr Dr. med. H.-J. Mentzel (Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena), Herr Dr. med. C. Luck (Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena) und Frau Dr. H. Hoyer (Institut für med. Statistik der Friedrich-Schiller-Universität Jena).

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 03. Dezember 2008

Catharina Schütze

Danksagung

Viele Menschen haben mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt und zu ihrer Vollendung beigetragen.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Misselwitz für die Überlassung des interessanten Themas, für seine fachliche Unterstützung und dafür bedanken, dass er auch kurzfristig immer die Zeit und Bereitschaft für Fragen oder einen Gedankenaustausch fand.

Stellvertretend für das gesamte Team der Nierenambulanz möchte ich mich im Besondern bei Frau Susanne Borner und Frau Andrea Wunderlich bedanken, die mich in der langen Zeit der Datenerfassung sehr unterstützt, mir Türen geöffnet und Unterlagen beschafft haben. Ein großer Dank geht auch an Frau Dr. med. Carmen Luck für die schnelle Auswertung der DMSA- Befunde und ihre jederzeit freundliche Hilfe.

Vor allem möchte ich aber meinen Eltern danken. Ohne sie wäre dieses Studium und die Erstellung dieser Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen. Ich danke Ihnen für die umfassende Unterstützung, aber vor allem und am wichtigsten für den Rückhalt in jeder Situation, die aufbauenden Worte und die konstruktive Kritik. Ihre aufgebrachte Energie, Zeit und Geduld gab mir in vielen Situationen wieder den nötigen Aufschwung und die Kraft. Gerade am Ende standen sie mir jederzeit mit Rat und Tat und vor allem mit viel Herz und Liebe zur Seite. Zuletzt möchte ich noch meinem Bruder danken, der mir nicht nur in Stilfragen zur Seite stand, sondern mir auch stets ein offenes Ohr für jegliche Probleme lieh und mit seiner humorvollen Art in so manchen Momenten die richtigen Worte fand.